

[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1131942A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193534.5

[51]Int.Cl⁶

C07D217/26

[43]公开日 1996年9月25日

[22]申请日 94.10.7

[30]优先权

[32]93.10.7 [33]US[31]08/133,543

[32]93.10.7 [33]US[31]08/133,696

[32]94.2.2 [33]US[31]08/190,764

[86]国际申请 PCT/US94/11307 94.10.7

[87]国际公布 WO95/09843 英 95.4.13

[85]进入国家阶段日期 96.3.26

[71]申请人 阿格罗尼制药公司

地址 美国加州

[72]发明人 B·A·德里斯曼 J·E·弗里茨

M·哈默德 W·J·霍那克

S·W·卡多尔 V·J·卡里

J·E·穆洛里 S·H·里奇

J·H·特洛克 T·A·施菲尔德

M·J·罗里古 L·N·居和姆

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李 瑛

C07D495/04 C07F 9/62

C07D401/06

// (C07D 495/04 333:00,221:00)

权利要求书 27 页 说明书 277 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 HIV蛋白酶抑制剂

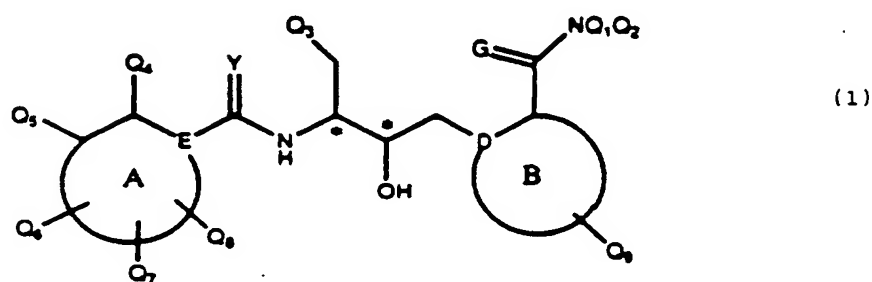
[57]摘要

可用化学合成法得到的 HIV 蛋白酶抑制剂可抑制或阻碍 HIV 蛋白酶的生物学活性,使 HIV 病毒的复制终止。这些化合物以及含有这些化合物和选择性含有其它抗病毒剂作为有效成分的药物组合物适合于治疗被 HIV 病毒感染的病人或宿主,已知 HIV 病毒可引起艾滋病。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种式(1)的化合物或其药物上可接受的盐:



其中:

Q_1 和 Q_2 独立地选自氢, 取代的和未取代的烷基和芳基, Q_1 和 Q_2 还可与 G 形成一个环,

Q_3 选自巯基, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基,

Q_4-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 巯基, 硝基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 亚硫酰基, 磺酰基, 氨基, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环, 芳基, 和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_4-Q_8 任一个或多个可以是螺环的一员, Q_4-Q_8 任意两个可一起为环成员,

Y 和 G 独立地选自氧, $-NH$, $-N$ -烷基, 硫, 硒和两个氢

原子,

D 是碳或氮, 且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合,

E 是碳或氮,

Q_9 选自氢, 卤素, 羟基, 巯基, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基, 烷基和芳基, 其中 Q_9 可形成部分环,

A 是碳环或杂环, 可选择性地被进一步取代,

B 是碳环或杂环, 可选择性地被进一步取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳氧基, 硫醚和芳基。

4. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳基和硫芳基。

5. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基, 硫代苯基, 萘基和硫代萘基。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基和硫代苯基。

7. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的萘基。

8. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的硫代萘基。

9. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 至少一个是取代的或未取代的烷基;

Q_4-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 氨基, 烷基和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_4-Q_8 任一个或多个可以形成部分环;

Y 和 G 各自为氧;

D 是氮;

Q_9 是氢;

A 是碳环或杂环, 是芳族或部分饱和的 5—7 元单环, 可选择性地被进一步取代;

B 是杂环, 是饱和或部分饱和的 8—12 元多环, 可选择性地被进一步取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基。

11. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳氧基, 硫醚和芳基。

12. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳基和硫芳基。

13. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基, 硫代苯基, 萘基和硫代萘基。

14. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基和硫代苯基。

15. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基。

16. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的硫代苯基。

17. 根据权利要求 9 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是取代的或未取代的烷基, 另一个是氢;

Q_3 是烷基;

Q_5 是羟基或 $-O-J$, 其中 J 是可水解的基团或取代或未取代的烷氧基或氨基;

E 是碳;

A 是碳环, 是芳族 5-6 元单环, 可选择性地被进一步取代;

B 是杂环, 是饱和或部分饱和的 8-10 元多环, 可选择性地被进一步取代。

18. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基。

19. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳氧基, 硫醚和芳基。

20. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳基和硫芳基。

21. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基, 硫代苯基, 萘基和硫代萘基。

22. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基和硫代苯基。

23. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基。

24. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的硫代苯基。

25. 根据权利要求 17 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是叔烷基, 另一个是氢;

Q_4 是甲基;

Q_5 是羟基, 氨基或 $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团;

A 是苯基;

B 是杂环, 是饱和或部分饱和的 9—10 元双环, 可选择性地被进一步取代。

26. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基。

27. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳氧基, 硫醚和芳基。

28. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的芳基和硫芳基。

29. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基, 硫代苯基, 萘基和硫代萘基。

30. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基和硫代苯基。

31. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的苯基。

32. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 Q_3 选自取代的和未取代的硫代苯基。

33. 根据权利要求 25 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

B 是十氢异喹啉基或十氢一噻吩并[3,2- c]吡啶基。

34. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是取代的或未取代的烷基, 另一个是氢;

Q_3 选自硫醚和芳基;

Q_4-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 氨基, 烷基和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_4-Q_8 任一个或多个可构成部分环;

A 是碳环或杂环, 是芳族或部分饱和的 5-7 元单环, 可选择性地被进一步取代;

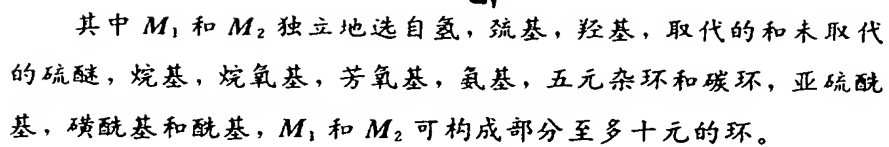
B 是杂环, 是饱和或部分饱和的 8-10 元多环, 可选择性地被进一步取代。

35. 根据权利要求 34 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

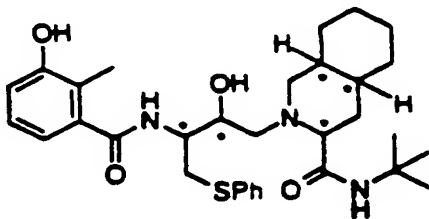
B 是杂环, 是饱和的 9-10 元双环, 可选择性地被进一步取代。

36. 根据权利要求 35 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

B 是

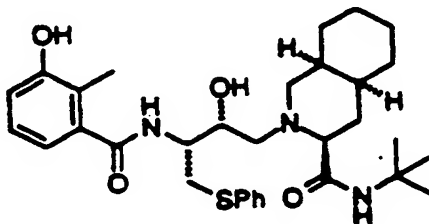


37. 下式的化合物



或其药物前体或其药物上可接受的盐。

38. 根据权利要求 37 的化合物的立体异构体, 其具有下式



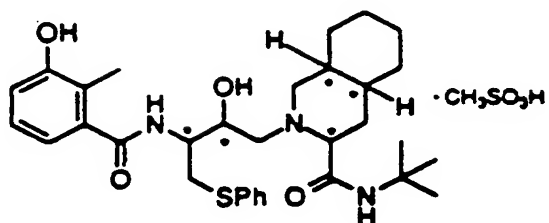
或其药物前体或其药物上可接受的盐。

39. 根据权利要求 38 的基本上纯的立体异构体, 药物前体或

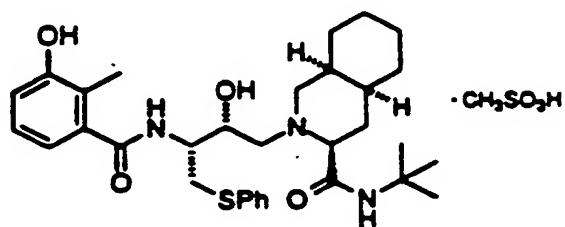
盐。

40. 根据权利要求 39 的基本上纯的立体异构体。

41. 下式的化合物

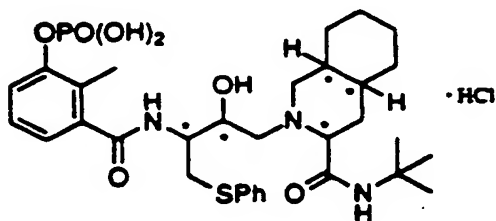


42. 根据权利要求 41 的化合物的立体异构体, 其具有下式

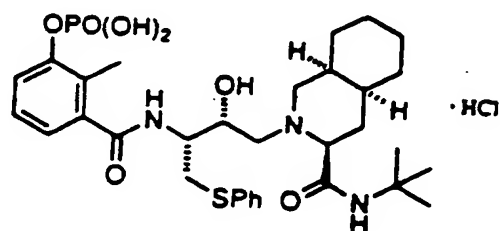


43. 根据权利要求 42 的基本上纯的立体异构体。

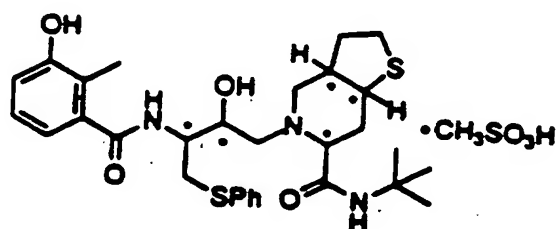
44. 下式的化合物



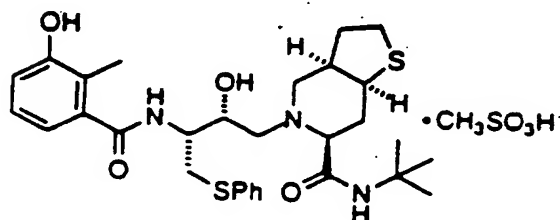
45. 根据权利要求 41 的化合物的立体异构体, 其具有下式



46. 下式的化合物

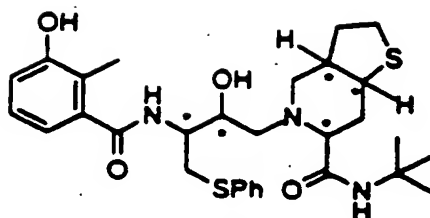


47. 根据权利要求 46 的化合物的立体异构体, 其具有下式



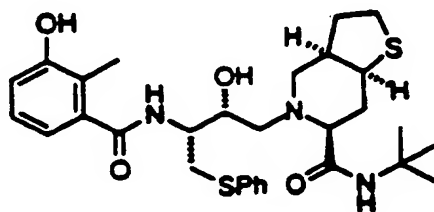
48. 根据权利要求 47 的基本上纯的立体异构体。

49. 下式的化合物



或其药物前体或其药物上可接受的盐。

50. 根据权利要求 49 的化合物的立体异构体，其具有下式



或其药物前体或其药物上可接受的盐。

51. 根据权利要求 50 的基本上纯的立体异构体，药物前体或盐。

52. 根据权利要求 51 的基本上纯的立体异构体。

53. 根据权利要求 4 的化合物或其药物上可接受的盐，其中：

Q_1 和 Q_2 之一是叔丁基；

Q_3 是硫代苯基或苯基；和

Q_5 是羟基或 $-O-J$ 。

54. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐，其中：

Q_1 和 Q_2 之一是叔丁基，另一个是氢；

Q_3 是硫代苯基或苯基；

Q_4 是甲基；

Q_5 是羟基或 $-O-J$;

Q_6 , Q_7 和 Q_8 是氢;

Y 和 G 均为氧;

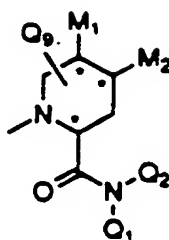
D 是氮;

E 是碳;

Q_9 是氢;

A 是苯基; 和

B 是



其中 M_1 和 M_2 独立地选自氢, 巯基, 羟基, 取代和未取代的硫醚, 烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 五元杂环和碳环, 亚硫酰基, 磺酰基和酰基, 且其中 M_1 和 M_2 可选择性地形成部分至多十元的环。

55. 根据权利要求 54 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 M_1 和 M_2 独立地具有 0—8 个非氢原子。

56. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是叔丁基且另一个是氢;

Q_3 选自取代的和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基。

Q_4 是甲基;

Q_5 是羟基或 $-O-J$;

Q_6 , Q_7 和 Q_8 是氢;

Y 和 G 均为氧

D 是氮;

E 是碳;

Q_9 是氢;

A 是苯基; 和

B 是十氢异喹啉基或八氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶基。

57. 根据权利要求 56 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_3 是硫醚。

58. 根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是叔丁基且另一个是氢;

Q_3 是硫代芳基;

Y 和 G 均为氧

D 是氮;

E 是碳;

Q_9 是氢;

A 是碳环或杂环, 可选择性被进一步取代; 和

B 是十氢异喹啉基或八氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶基。

59. 根据权利要求 58 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

A 是碳环;

Q_4 是羟基, 取代或未取代的烷氧基, 硫醚或烷基; 和

Q_3 是羟基, $-O-J$ 或取代或未取代的烷氧基。

60. 根据权利要求 59 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

A 是苯基;

Q_1 是烷基; 和

Q_3 是羟基或 $-OPO(OH)_2$ 。

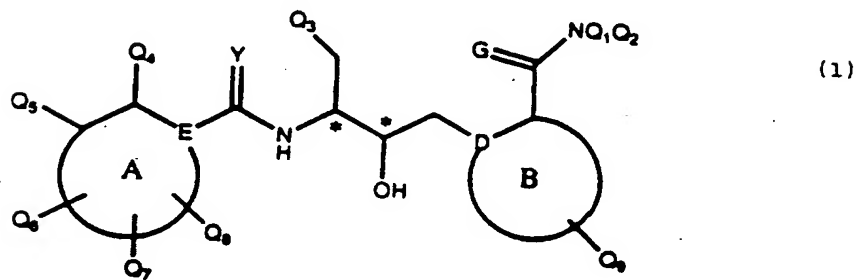
61. 权利要求 45 的基本上纯的立体异构体。

62. 根据权利要求 58 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_3 是硫代苯基。

63. 一种药物组合物, 包括:

(a) 有效量的式(1)化合物



其中:

Q_1 和 Q_2 独立地选自氢, 取代的和未取代的烷基和芳基, Q_1 和 Q_2 还可与 G 形成一个环,

Q_3 选自巯基, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基,

烷基，环烷基，饱和和部分饱和的杂环和芳基，

Q_1-Q_8 独立地选自氢，羟基，巯基，硝基，卤素， $-O-J$ ，其中 J 是取代或未取代的可水解的基团，取代和未取代的烷氧基，芳氧基，硫醚，亚硫酰基，磺酰基，氨基，烷基，环烷基，饱和和部分饱和的杂环，芳基，和 $L_6C(O)L_4$ ，其中 L_6 是单键， $-O$ 或 $-N$ ， L_4 优选为烷基，羟基，烷氧基或氢，其中 Q_1-Q_8 任一个或多个可以是螺环的一员， Q_1-Q_8 任意两个可一起为环成员。

Y 和 G 独立地选自氧， $-NH$ ， $-N$ -烷基，硫，硒和两个氢原子，

D 是碳或氮，且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合，

E 是碳或氮，

Q_9 选自氢，卤素，羟基，巯基，取代和未取代的烷氧基，芳氧基，硫醚，氨基，烷基和芳基，其中 Q_9 可形成部分环，

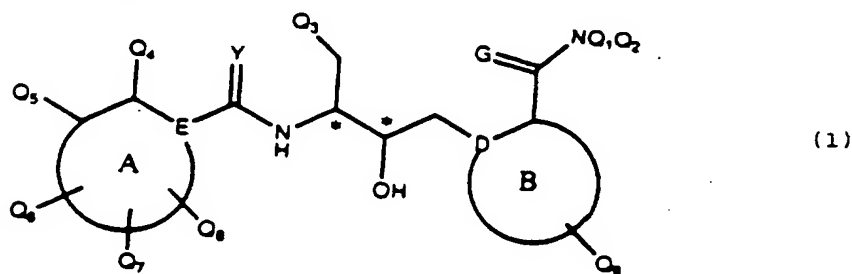
A 是碳环或杂环，可选择性地被进一步取代，

B 是碳环或杂环，可选择性地被进一步取代；

或其药物上可接受的盐；和

(b) 药物上可接受的载体。

64. 一种抑制 *HIV* 蛋白酶的方法，包括给宿主服用有效量的式(1)化合物



其中:

Q_1 和 Q_2 独立地选自氢, 取代的和未取代的烷基和芳基, Q_1 和 Q_2 还可与 G 形成一个环,

Q_3 选自巯基, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环和芳基,

Q_4-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 巯基, 硝基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 亚硫酰基, 磺酰基, 氨基, 烷基, 环烷基, 饱和和部分饱和的杂环, 芳基, 和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_4-Q_8 任一个或多个可以是螺环的一员, Q_4-Q_8 任意两个可一起为环成员.

Y 和 G 独立地选自氧, $-NH$, $-N$ -烷基, 硫, 硒和两个氢原子,

D 是碳或氮, 且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合,

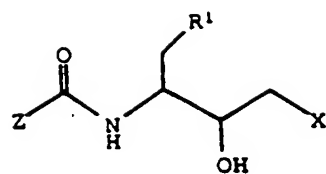
E 是碳或氮,

Q_9 选自氢, 卤素, 羟基, 巯基, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基, 烷基和芳基, 其中 Q_9 可形成部分环,

A 是碳环或杂环, 可选择性地被进一步取代,

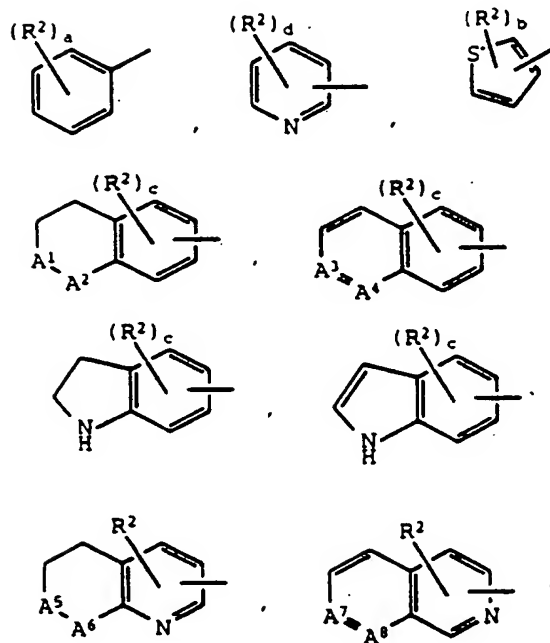
B 是碳环或杂环, 可选择性地被进一步取代;
或其药物上可接受的盐。

65. 式 1(A) 的化合物



其中：

Z 是具下列结构的基团：



其中：

a 是 1, 2, 3, 4 或 5；

b 是 1 或 2；

c 是 1 或 2；

d 是 1, 2, 3 或 4;

每个 R^2 独立地为氢, 羟基, 巯基, 卤素, 氨基, C_1-C_4 烷基, 二(C_1-C_4)烷基氨基, 硝基, 羧基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷基硫基, 卤代(C_1-C_4)烷基, 羟基(C_1-C_4)烷基, C_1-C_6 烷基硫基(C_1-C_6)烷基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, N,N -二(C_1-C_4)烷基氨基甲酰基或 C_1-C_4 烷基磺酰氨基;

A^1 和 A^2 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^8)-$;

A^3 和 A^4 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

A^5 和 A^6 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^9)-$;

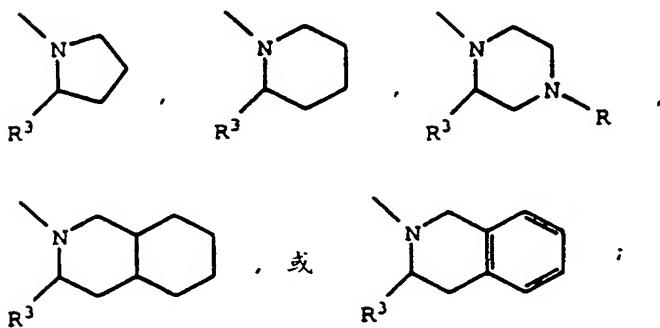
A^7 和 A^8 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

R^8 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R^9 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R^1 是芳基或 $-S-$ 芳基;

X 是具有下列结构的基团:



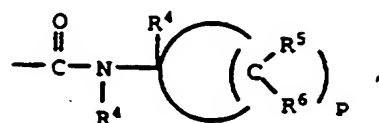
其中:

R 是氢, C_1-C_4 烷基或 $-CH_2-$ 吡啶基;

R^3 是具下列结构的基团:

1) $-C(O)-NR^4R^4$,

2)



或

3)



p 是 4 或 5;

每个 R^4 独立地为氢, C_1-C_6 烷基或羟基 (C_1-C_4) 烷基; 和

R^5 和 R^6 独立地选自氢, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基或羟基 (C_1-C_4) 烷基; 条件是:

(1) A^1 和 A^2 之一必须是 $-N(R^8)-$;

(2) A^1 和 A^2 不能同时是 $-N(R^8)-$;

(3) A^3 和 A^4 不能同时是 $-N-$;

(4) A^5 和 A^6 之一必须是 $-N(R^9)-$;

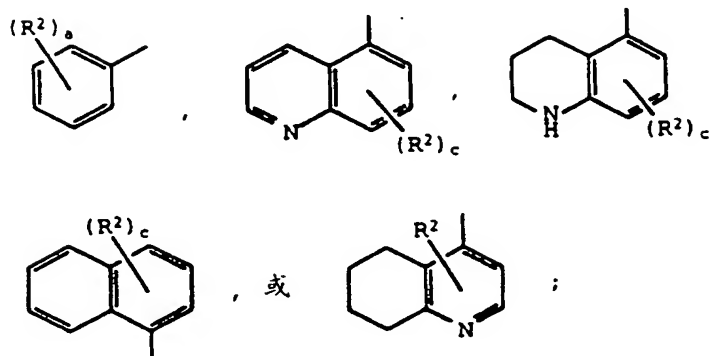
(5) A^5 和 A^6 不能同时是 $-N(R^9)-$;

(6) A^7 和 A^8 不能同时是 $-N-$;

或其药物上可接受的盐。

66. 根据权利要求 65 的化合物, 其中:

Z 是下列结构的基团:



R^2 是氢, 羟基, C_1-C_4 烷基, 卤素, 氨基, 硝基或三氟甲基;

a 是 1, 2 或 3;

c 是 1;

R^3 是 $-C(O)NR^4R^4$;

或其药物上可接受的盐。

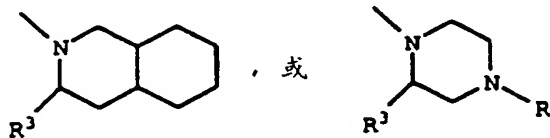
67. 根据权利要求 66 的化合物, 其中:

Z 是:



R^2 是氢, 甲基, 乙基, 丙基, 氟, 氯, 羟基或氨基;

X 是



R 是 $-CH_2-$ 吡啶基;

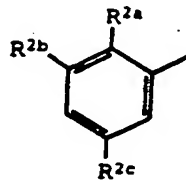
R^1 是苯基或 $-S-$ 苯基;

R^3 是 $-C(O)NH(R^4)$;

或其药物上可接受的盐。

68. 根据权利要求 67 的化合物, 其中:

Z 是:



R^{2a} 是甲基, 乙基或丙基;

R^{2b} 是氢, 羟基或氨基;

R^{2c} 是氢, 羟基或氨基;

R^3 是 $-C(O)NH$ (叔丁基);

或其药物上可接受的盐。

69. 根据权利要求 68 的化合物, 该化合物为 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-丙基-3''-羟苯基)戊基]-10$ 氢异喹啉-3- N -叔丁基甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

70. 根据权利要求 68 的化合物, 该化合物为 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]-10$ 氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

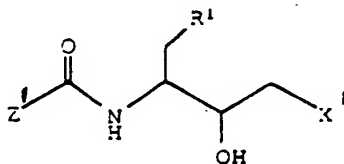
71. 根据权利要求 67 的化合物, 该化合物为 $[2S-(2R^*, 2'S^*, 3'S^*)]-1-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(3''-羟基-2''-甲基苯基)戊基]-4-吡啶-3''-基甲基哌嗪-2-N$ -叔丁基甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

72. 根据权利要求 66 的化合物, 该化合物为 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-四氢喹啉-5''-基)戊基]-10$ 氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

73. 根据权利要求 67 的化合物, 该化合物为 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]-10$ 氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

74. 根据权利要求 67 的化合物, 该化合物为 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-乙基-3''-羟苯基)戊基]-10$ 氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

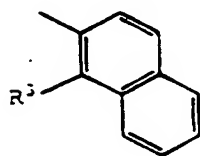
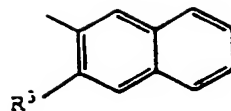
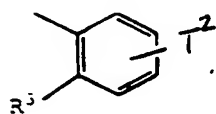
75. 式 1(B) 的化合物



其中：

R^1 是芳基或 $-S-$ 芳基；

X^1 是下式所示的基团：



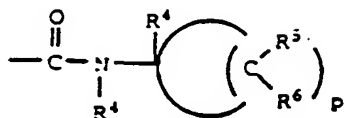
或

T^2 是氢、卤素或 C_1-C_4 烷基；

R^3 是具有下列结构的基团：

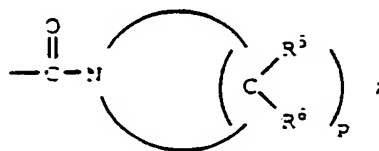
1) $-C(O)-NR^4R^4$,

2)



或

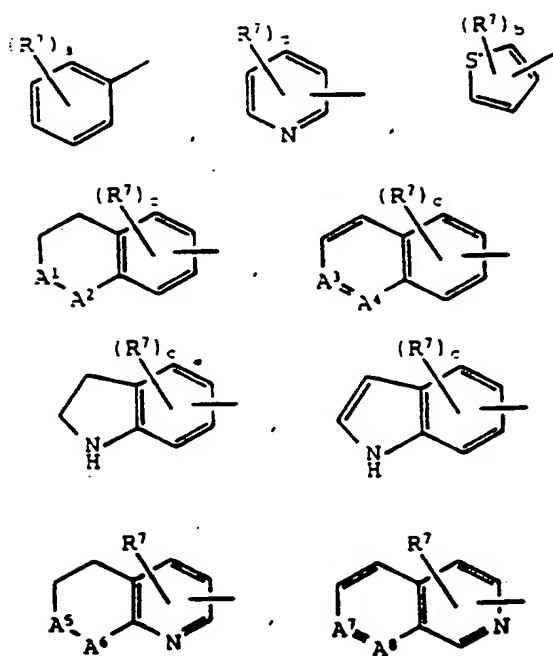
3)



p 是 4 或 5;

每个 R^4 独立地为氢, C_1-C_6 烷基或羟基(C_1-C_4)烷基; 和
 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基
 或羟基(C_1-C_4)烷基;

Z' 是具有下列结构的基团:



其中:

a 是 1, 2, 3, 4 或 5;

b 是 1 或 2;

c 是 1 或 2;

d 是 1, 2, 3 或 4;

每个 R^7 独立地为氢, 羟基, 巯羟基, 卤素, 氨基, C_1-C_4 烷基, 二(C_1-C_4)烷基氨基, 硝基, 羧基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, 卤代(C_1-C_4)烷基, 羟基(C_1-C_4)烷基, C_1-C_4 烷硫基(C_1-C_4)烷基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, N,N -二(C_1-C_4)烷基氨基甲酰基或 C_1-C_4 烷基磺酰氨基;

A^1 和 A^2 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^8)-$;

A^3 和 A^4 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

A^5 和 A^6 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^9)-$;

A^7 和 A^8 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

R^8 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R^9 是氢或 C_1-C_4 烷基;

T^2 是氢或 C_1-C_4 烷基;

条件是:

(1) A^1 和 A^2 之一必须是 $-N(R^8)-$;

(2) A^1 和 A^2 不能同时是 $-N(R^8)-$;

(3) A^3 和 A^4 不能同时是 $-N-$;

(4) A^5 和 A^6 之一必须是 $-N(R^9)-$;

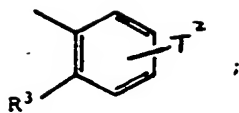
(5) A^5 和 A^6 不能同时是 $-N(R^9)-$;

(6) A^7 和 A^8 不能同时是 $-N-$;

或其药物上可接受的盐。

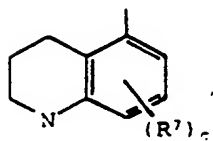
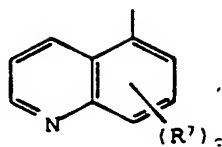
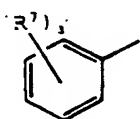
76. 根据权利要求 75 的化合物, 其中:

X^1 是

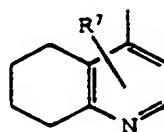


T^2 是氢或甲基;

Z^1 是下列结构的基团:



或



R^7 是氢, C_1-C_4 烷基, 卤素, 硝基, 氨基, 羟基;

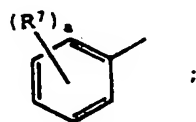
a 是 1, 2 或 3;

c 是 1;

或其药物上可接受的盐。

77. 根据权利要求 76 的化合物, 其中:

Z^1 是:



R^7 是氢, 甲基, 乙基, 羟基, 氨基, 氟;

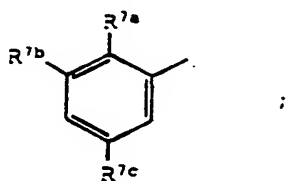
R^1 是-S-苯基或-S-萘-2-基;

R^3 是-C(O)NR⁴R⁴;

或其药物上可接受的盐。

78. 根据权利要求 77 的化合物, 其中:

Z^1 是:



R^{7a} 是氢, 甲基, 乙基, 氟, 溴或氯;

R^{7b} 是氢, 羟基, 氟或氨基;

R^{7c} 是氢, 羟基或氨基;

R^3 是-C(O)NH(叔丁基);

或其药物上可接受的盐。

79. 根据权利要求 77 的化合物, 该化合物为[2'R-(2'R^{*}, 3'S^{*})]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'',2'',3'',4''-四氢异噻啉-5''-基)戊基]苯甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

80. 根据权利要求 79 的化合物, 该化合物为[2'R-(2'R^{*}, 3'S^{*})]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]苯甲酰胺; 或其药物上可接受的盐。

81. 根据权利要求 79 的化合物, 该化合物为[2'R-(2'R^{*},

3'S')]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基巯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3'',5''-二氨基苯基)戊基]苯甲酰胺;或其药物上可接受的盐。

82. 根据权利要求 79 的化合物,该化合物为[2'R-(2'R',3'S')]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基巯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]-1-萘酰胺;或其药物上可接受的盐。

83. 根据权利要求 79 的化合物,该化合物为[2'R-(2'R',3'S')]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基巯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-氟-3''-氟基苯基)戊基]-1-萘酰胺;或其药物上可接受的盐。

说明书

HIV 蛋白酶抑制剂

本申请是 1993 年 10 月 7 日同时递交的序号为(i)08/133,543 和(ii)08/133,696 的美国专利申请的部分继续申请。

发明背景

本发明涉及可用作 *HIV* 蛋白酶抑制剂的一系列新化合物和这些化合物作为抗病毒剂的应用。

获得性免疫缺陷综合症(爱滋病)是最近受到重视的疾病。爱滋病造成机体免疫系统的逐渐破坏以及中枢和外周神经系统的渐进退化。自从在 1980 年初对它的最初认识以来,爱滋病迅速传播,已在相当有限部分的种群内达到流行性比例。经过深入的研究已发现其起因,人嗜 *T* 淋巴细胞逆转录病毒 *III*(*HTLV-III*),现在更普遍地被称为人免疫缺陷病毒或 *HIV*。

HIV 是被称作逆转录病毒的病毒类别中的一员。逆转录病毒基因组由通过逆转录转化为 *DNA* 的 *RNA* 所组成。然后这种逆转录病毒的 *DNA* 被稳定地整合到宿主细胞的染色体中并且,利用宿主细胞的复制过程产生新的逆转录病毒粒子并感染其它细胞。*HIV* 对在机体免疫系统中发挥重要作用的人 *T-4* 淋巴细胞具有特有的亲合力。这些白血细胞的 *HIV* 感染使这种白细胞群体减少。最后,使免疫系统不起作用并且对各种机会性疾病如卡氏肺囊虫肺炎,卡波济氏肉瘤和淋巴系统的癌症无能为力。

虽然 *HIV* 病毒的形成和作用的确切机制还不清楚，但对该病毒的鉴定已在控制这种疾病方面取得一些进展。例如，已发现叠氮胸苷(AZT)这种药物可有效地抑制 *HIV* 病毒的逆转录病毒基因组的逆转录，因此提供了一种对爱滋病患者的控制措施，尽管尽管不是一种治疗方法。对能够治疗或至少提供一种控制致命的 *HIV* 病毒的改进措施的药物的探索仍在继续。

逆转录病毒的复制常规上以多蛋白质的转译后加工为特色。这种加工由病毒编码的 *HIV* 蛋白酶来实现。其产生的成熟多肽随后将有助于感染性病毒的形成和功能。如果这种分子加工受到抑制，那么 *HIV* 的正常产生即终止。因此，*HIV* 蛋白酶的抑制剂可以作为抗 *HIV* 病毒剂发挥作用。

HIV 蛋白酶是一种由 *HIV* 结构蛋白 *pol* 基因转译的产物。这种逆转录病毒蛋白酶特异地在不连续的部位切割其它的结构多肽以释放这些新活化的结构蛋白和酶，从而使病毒粒子能够复制。这样，有效化合物对 *HIV* 蛋白酶的抑制可防止被感染的 *T* 淋巴细胞在 *HIV-1* 生活史的早期的原病毒整合，同时抑制在其晚期的病毒蛋白水解加工。此外，该蛋白酶抑制剂可以具有更容易得到，在病毒中寿命更长和比目前使用的药物毒性更低的优点，这可能是由于它们对逆转录病毒蛋白酶的特异性。

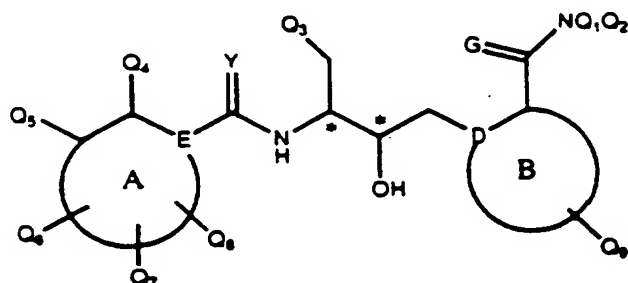
按照本发明，提供了一类能够抑制和/或阻碍 *HIV* 蛋白酶活性，从而使 *HIV* 病毒的增殖终止的新化合物，含有这些化合物的药物组合物和这些化合物作为 *HIV* 蛋白酶抑制剂的应用。

发明综述

本发明涉及下式(1)的化合物及其药物上可接受的盐，它们可

抑制由人免疫缺陷病毒(HIV)1型(HIV-1)或2型(HIV-2)编码的蛋白酶。这些化合物可用于治疗 HIV 感染和治疗获得性免疫缺陷综合症(爱滋病)。本发明的化合物,其药物上可接受的盐和药物组合物可以单独使用或与其它抗病毒剂,免疫调节剂,抗生素或疫苗合用。本发明的化合物也可用作药物前体。本发明还公开了治疗爱滋病的方法,治疗 HIV 感染的方法和抑制 HIV 蛋白酶的方法。

本发明的化合物或其药物上可接受的盐如式(1)所示:



其中:

Q_1 和 Q_2 独立地选自氢,取代的和未取代的烷基和芳基, Q_1 和 Q_2 还可与 G 形成一个环,

Q_3 选自巯基,取代和未取代的烷氧基,芳氧基,硫醚,氨基,烷基,环烷基,饱和和部分饱和的杂环和芳基,

Q_4-Q_8 独立地选自氢,羟基,巯基,硝基,卤素, $-O-J$,其中 J 是取代或未取代的可水解的基团,取代和未取代的烷氧基,芳氧基,硫醚,亚硫酰基,磺酰基,氨基,烷基,环烷基,饱和和部分饱和的杂环,芳基,和 $L_6C(O)L_4$,其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基,羟基,烷氧基或氢,其中 Q_4-Q_8 任一个可以是螺

环的一员, Q_4-Q_8 任意两个可一起为环成员,

Y 和 G 独立地选自氧, $-NH$, $-N$ -烷基, 硫, 硒和两个氢原子,

D 是碳或氮, 且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合,

E 是碳或氮,

Q_9 选自氢, 卤素, 羟基, 巯基, 取代和未取代的烷氧基, 芳氧基, 硫醚, 氨基, 烷基和芳基, 其中 Q_9 可形成部分环,

A 是碳环或杂环, 可选择性地被进一步取代,

B 是碳环或杂环, 可选择性地被进一步取代。

具体地说, 本发明涉及式(1)的优选的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 至少一个是取代的或未取代的烷基, 另一个如上所定义,

Q_3 选自硫醚和芳基,

Q_4-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 氨基, 烷基和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_4-Q_8 任一个或多个可以形成部分环,

Y 和 G 各自为氧,

D 是氮, 且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合,

E 是碳或氮,

Q_9 是氢,

A 是碳环或杂环, 是芳族或部分饱和的 5-7 元单环, 可选择性地被进一步取代,

B 是杂环, 是饱和或部分饱和的 8—12 元多环, 可选择性地被进一步取代。

更具体地说, 本发明涉及式(1)的优选的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是取代的或未取代的烷基, 优选叔丁基, 另一个是氢,

Q_3 选自硫芳基和芳基, 优选硫苯基和苯基,

Q_4 是烷基, 优选甲基,

Q_5 是羟基或 $-O-J$, 其中 J 是可水解的基团或取代或未取代的烷氧基或氨基,

Q_6-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 氨基, 烷基和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_6-Q_8 任一个或多个可以形成部分环,

Y 和 G 各自为氧,

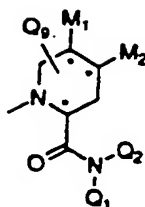
D 是氮, 且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合,

E 是碳,

Q_9 是氢,

A 是碳环, 是芳族 5—6 元单环, 优选苯基, 可选择性地被进一步取代,

B 是杂环, 是饱和的 6—14 元单环或多环, 可选择性地被进一步取代, 优选下式的杂环



其中 M_1 和 M_2 独立地选自氢, 巯基, 羟基, 取代和未取代的硫醚, 烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 五元杂环和碳环, 亚硫酰基, 磺酰基和酰基, 且其中 M_1 和 M_2 可选择性地形成至多 10 元的环, 其中优选 M_1 和 M_2 独立地具有 0—8 个非氢原子。

式(1)的优选化合物包括如下所定义的化合物, 其中:

Q_1 和 Q_2 之一是叔烷基, 优选叔丁基, 另一个是氢,

Q_3 选自硫苯基, 苯基, 萘基或硫萘基,

Q_4 是甲基,

Q_5 是羟基, 氨基或 $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团,

Q_6-Q_8 独立地选自氢, 羟基, 卤素, $-O-J$, 其中 J 是取代或未取代的可水解的基团, 取代和未取代的烷氧基, 氨基, 烷基和 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, L_4 优选为烷基, 羟基, 烷氧基或氢, 其中 Q_6-Q_8 任一个或多个可以形成部分环,

Y 和 G 各自为氧,

D 是氮, 且其中 D 单独与每个相邻的环原子键合,

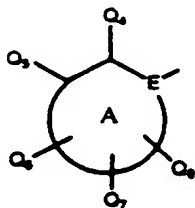
E 是碳,

Q_9 是氢,

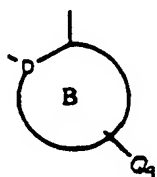
A 是苯基, 可选择性地被进一步取代,

B 是杂环, 是饱和的 9—10 元双环, 优选十氢异喹啉基或七氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶基。

按照某些实施方案，式(1)的下式部分：

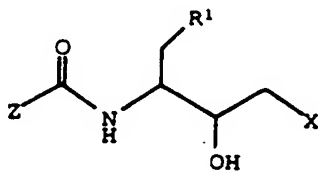


被指定为 Z 或 Z¹，和/或式(1)的下式部分：



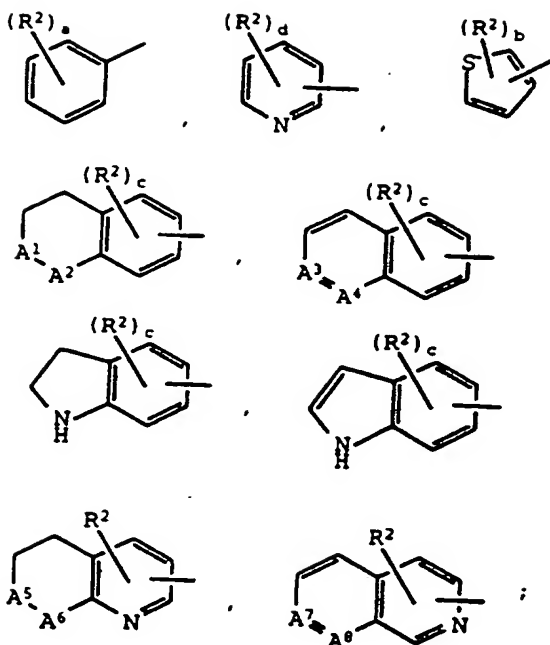
被指定为 X 或 X¹。

按照某些实施方案，本发明的化合物或其药物上可接受的盐如式 1(A)所示：



其中：

Z 是具有下列结构的基团：



其中：

a 是 1, 2, 3, 4 或 5;

b 是 1 或 2;

c 是 1 或 2;

d 是 1, 2, 3 或 4;

每个 R^2 独立地为氢, 羟基, 巯基, 卤素, 氨基, C_1-C_4 烷基, 二(C_1-C_4)烷基, 硝基, 羧基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, 卤代(C_1-C_4)烷基, 羟基(C_1-C_4)烷基, C_1-C_6 烷硫基(C_1-C_6)烷基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, N,N -二(C_1-C_4)烷基氨基甲酰基或 C_1-C_4 烷基磺酰氨基;

A^1 和 A^2 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^6)-$;

A^3 和 A^4 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

A^5 和 A^6 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^9)-$;

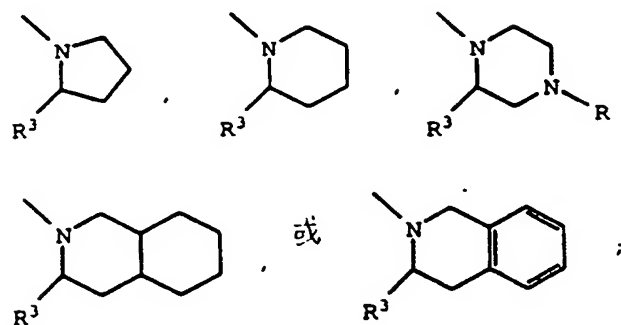
A^7 和 A^8 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

R^8 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R^9 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R^1 是芳基或 $-S-$ 芳基;

X 是具有下列结构的基团:

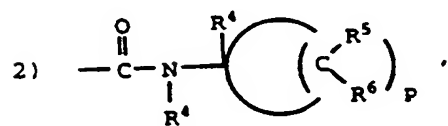


其中:

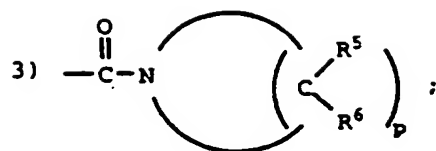
R 是氢, C_1-C_4 烷基或 $-CH_2-$ 吡啶基;

R^3 是具有下列结构的基团:

1) $-C(O)-NR^4R^4$,



或



p 是 4 或 5;

每个 R^4 独立地为氢, C_1-C_6 烷基或羟基(C_1-C_4)烷基; 和

R^5 和 R^6 独立地选自氢, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基或羟基(C_1-C_4)烷基; 条件是:

(1) A^1 和 A^2 之一必须是 $-N(R^8)-$;

(2) A^1 和 A^2 不能同时是 $-N(R^8)-$;

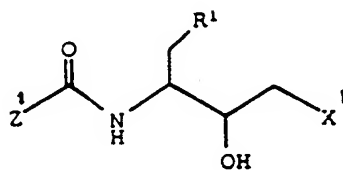
(3) A^3 和 A^4 不能同时是 $-N-$;

(4) A^5 和 A^6 之一必须是 $-N(R^9)-$;

(5) A^5 和 A^6 不能同时是 $-N(R^9)-$;

(6) A^7 和 A^8 不能同时是 $-N-$ 。

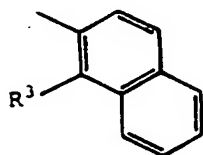
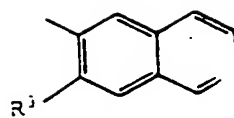
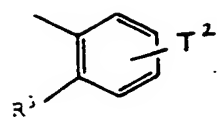
按照某些实施方案, 本发明的化合物或其药物上可接受的盐如式 1(B) 所示:



其中:

R^1 是芳基或 $-S-$ 芳基;

X^1 是下式所示的基团:

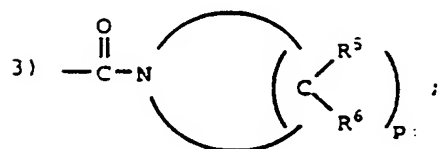
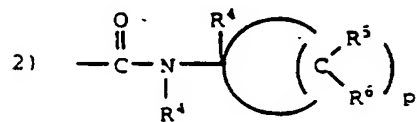


或

T^2 是氮, 卤素或 C_1-C_4 烷基;

R^3 是具下列结构的基团:

1) $-C(O)-NR^4R^4$,

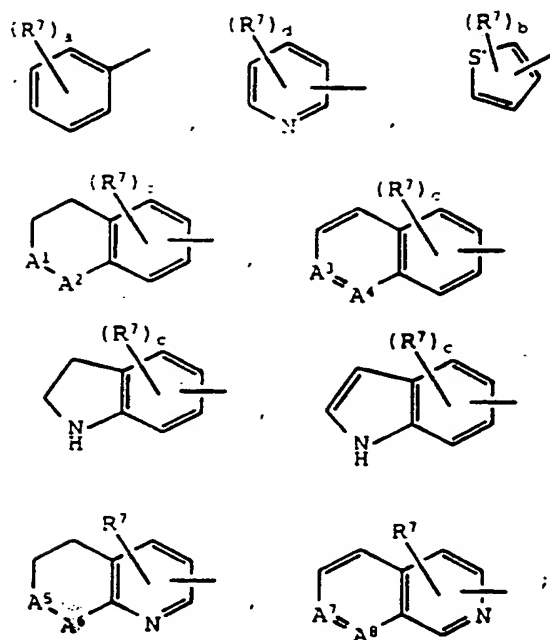


或

p 是 4 或 5;

每个 R^4 独立地为氢, C_1-C_6 烷基或羟基(C_1-C_4)烷基; 和
 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基或
 羟基(C_1-C_4)烷基;

Z' 是具有下列结构的基团:



其中:

a 是 1, 2, 3, 4 或 5;

b 是 1 或 2;

c 是 1 或 2;

d 是 1, 2, 3 或 4;

每个 R^7 独立地为氢, 羟基, 硫羟基, 卤素, 氨基, C_1-C_4 烷基, 二(C_1-C_4)烷基氨基, 硝基, 羧基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, 卤代(C_1-C_4)烷基, 羟基(C_1-C_4)烷基, C_1-C_4 烷基硫基(C_1-C_4)烷基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基甲酰基, $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, N,N -二(C_1-C_4)烷基氨基甲酰基或 C_1-C_4 烷基磺酰氨基;

A^1 和 A^2 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^8)-$;

A^3 和 A^4 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

A^5 和 A^6 独立地为 $-CH_2-$ 或 $-N(R^9)-$;

A^7 和 A^8 独立地为 $-CH-$ 或 $-N-$;

R^8 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R^9 是氢或 C_1-C_4 烷基;

T^2 是氢或 C_1-C_4 烷基;

条件是:

(1) A^1 和 A^2 之一必须是 $-N(R^8)-$;

(2) A^1 和 A^2 不能同时是 $-N(R^8)-$;

(3) A^3 和 A^4 不能同时是 $-N-$;

(4) A^5 和 A^6 之一必须是 $-N(R^9)-$;

(5) A^5 和 A^6 不能同时是 $-N(R^9)-$;

(6) A^7 和 A^8 不能同时是 $-N-$ 。

式(1)的优选化合物为: $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]$
 $-2-[2'-羟基-3'-苯基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]$ 十氢异喹啉-3- N -叔丁基甲酰胺及其药物上可接受的盐, 特别是甲磺酸盐, 和它的药物前体类

似物，其中 3'' 羟基被转化为如上所定义的 $-O-J$ ，特别是磷酸二氢盐酸盐；和 $[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2' - \text{羟基} - 3' - \text{苯基硫代甲基} - 4' - \text{氮杂} - 5' - \text{氧代} - 5' - (2'' - \text{甲基} - 3'' - \text{羟苯基}) \text{戊基}] - 10 - \text{氮} - \text{噻吩并}[3,2-c] \text{吡啶} - 6 - N - \text{叔丁基甲酰胺}$ 及其药物上可接受的盐，特别是甲磺酸盐，和它的药物前体类似物，其中 3'' 羟基被转化为如上所定义的 $-O-J$ 。

本发明还提供包括有效量的式(1)化合物或其药物上可接受的盐以及药物上可接受的载体如稀释剂或赋形剂的药物制剂。

本发明还提供了治疗爱滋病的方法，该方法包括给宿主或患者如灵长类服用有效量的本发明化合物。

本发明还提供了抑制 HIV 复制的方法，该方法包括给 HIV 感染的细胞，易被 HIV 感染的细胞或宿主或患者如灵长类服用有效量的本发明化合物。

本发明的详述

本发明提供了如上所述的可用于治疗 HIV 感染和/或爱滋病的式(1)的新化合物。

式(1)的化合物可以是药物前体。例如，如上所述的其中 $Q_1 - Q_8$ 至少一个是 $-O-J$ 的化合物可以用作药物前体，它们可用于改善这些化合物的药物特性如药物动力学特性，例如改善的生物利用性或溶解性。药物前体的制备可如下进行：使其中 $Q_1 - Q_8$ 至少一个是 $-O-H$ 的式(1)化合物与例如活化的氨基酰基，磷酰基或半琥珀酰基衍生物。

本文所述的所有温度均为摄氏度(°C)。所用的所有测量单位均为重量单位，但液体以体积单位计量。

本文所用的术语“烷基”是指直链或支链基团，优选具有1—8个，更优选具有1—6个，最优选具有1—4个碳原子。术语“ C_1-C_6 烷基”表示具有1—6个碳原子的直链或支链烷基。典型的 C_1-C_6 烷基包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，新戊基，己基，异己基等。术语“ C_1-C_6 烷基”的定义中包括术语“ C_1-C_4 烷基”。

术语“环烷基”表示饱和或部分饱和的单或多碳环，优选具有5—14个环碳原子。典型的环烷基包括具有3—7个，优选3—6个碳原子的单环如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基等。典型的环烷基是 C_5-C_7 环烷基，它是含有5—7个碳原子的饱和烃环结构。

术语“烷氧基”表示—O—烷基。烷氧基的实例有 C_1-C_6 烷氧基，表示具有1—6个与氧原子连接的碳原子的直链或支链烷基链。典型的 C_1-C_6 烷氧基包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，己氧基等。 C_1-C_6 烷氧基的定义中包括 C_1-C_4 烷氧基。

本文所用的术语“芳基”指碳环或杂环，芳族5—14元单环或多环。典型的芳基包括苯基，萘基，蒽基，苯蒽基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，呋喃基，异噻唑基，呋喃基，异噻唑基，噻唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，三嗪基，苯并[*b*]噻吩基，萘并[2,3-*b*]噻蒽基，异苯并呋喃基，色烯基，咕吨基，吩噻噻吩基，中氮茛基，异吲哚基，吲哚基，吲唑基，嘌呤基，异嘌呤基，喹啉基，2,3-二氮杂萘基，1,5-二氮杂萘基，喹喔啉基，喹唑啉基，苯并噻唑基，苯并咪唑基，四氢喹啉基，噌啉基，蝶啶基，

卟啉基, β -卟啉基, 菲啉基, 吡啉基, 吡啉基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 异噻唑基, 吩噻嗪基和吩恶嗪基。

术语“芳氧基”表示—O—芳基。

术语“可水解的基团”是其当与氧键合时形成酯, 在体内可被水解为羟基的基团。可被选择性取代的典型的可水解的基团包括酰基官能团, 磺酸官能团和磷酸官能团。例如, 这类可水解的酯基包括保护的或未保护的氨基酸残基, 半琥珀酸残基和烟酸残基。

术语“卤素”表示氟, 氯, 溴或碘。术语“卤代”表示氟代, 氯代, 溴代或碘代。

术语“碳环”表示芳族或饱和或部分饱和的 5—14 元单环或多环, 如 5—7 元单环或 7—10 元双环, 其中所有环成员都是碳原子。

术语“杂环”表示芳族或饱和或部分饱和的 5—14 元单环或多环, 如 5—7 元单环或 7—10 元双环, 具有 1—3 个选自氮, 氧和硫的杂原子, 其中任何氮和硫杂原子可被选择性氧化, 任何氮杂原子可被选择性季铵化。杂环可连在任何适宜的杂原子或碳原子上。这类杂环的实例包括十氢异喹啉基, 十氢—噻吩并[3,2-c]吡啶基, 哌啶基, 哌嗪基, 氮杂萘基, 吡咯基, 吡咯烷基, 吡唑基, 吡唑烷基, 咪唑基, 异苯并咪唑基, 咪唑基, 咪唑烷基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 恶唑基, 恶唑烷基, 异恶唑基, 噻基, 噻基, 异噻烷基, 吗啉基, 噻唑基, 噻唑烷基, 异噻唑基, 奎宁环基, 异噻唑烷基, 吲哚基, 喹啉基, 色烯基, 咕吨基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 噻二嗪基, 苯并吡喃基, 苯并噻唑基, 苯并吡咯基, 呋喃基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 苯并[b]噻吩基, 萘并[2,3-b]噻吩基, 噻吗啉基, 噻吗啉基亚砷,

噻吗啉基砒, 噁二唑基, 三唑基, 四氢噻啉基, 四氢异噻啉基, 吩噻吩基, 中氮茛基, 异吲哚基, 吲唑基, 嘌呤基, 异噻啉基, 噻啉基, 2,3-二氮杂萘基, 1,5-二氮杂萘基, 噻喔啉基, 噻唑啉基, 四氢噻啉基, 噌啉基, 蝶啶基, 卞唑基, β -卞啉基, 菲啶基, 吡啶基, 吡啶基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 异噻唑基, 吩噻嗪基和吩恶嗪基。

术语“硫醚”包括 S -芳基如苯硫基和萘硫基; 其中杂环是饱和或部分饱和的 S -杂环; $S-(C_5-C_7)$ 环烷基; 和 S -烷基如 C_1-C_6 烷基硫基。在硫醚中, 一芳基, 一杂环, 一环烷基和一烷基可被选择性取代。硫醚的一个例子是“ C_1-C_6 烷基硫基”, 它表示具有 1-6 个与硫原子相连的碳原子的直链或支链烷基链。典型的 C_1-C_6 烷基硫基包括甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 仲丁硫基, 叔丁硫基, 戊硫基, 己硫基等。

术语“巯基”表示 $-SH$ 。

术语“氨基”表示 $-NL_1L_2$, 其中 L_1 和 L_2 优选独立地选自氧, 碳环, 杂环, 烷基, 磺酰基和氢; 或 $NC(O)L_3$, 其中 L_3 优选为烷基, 烷氧基, 氢或 $-NL_1L_2$ 。芳基, 烷基和烷氧基可被选择性取代。氨基的例子是“ C_1-C_4 烷基氨基”, 它表示具有 1-4 个与氨基相连的碳原子的直链或支链烷基链。典型的 C_1-C_4 烷基氨基包括甲氨基, 乙氨基, 丙氨基, 异丙氨基, 丁氨基, 仲丁氨基等。氨基的其它例子是二(C_1-C_4)烷基氨基, 它表示各自具有 1-4 个与一个共同的氨基相连的碳原子的两条直链或支链烷基链。典型的二(C_1-C_4)烷基氨基包括二甲氨基, 乙基甲氨基, 甲基丙氨基, 乙基异丙氨基, 丁基甲氨基, 仲丁基乙氨基等。氨基的其它例子还有 C_1-C_6 烷基磺酰

氨基, 它表示具有 1—4 个与磺酰氨基部分相连的碳原子的直链或支链烷基链。典型的 C_1-C_4 烷基磺酰氨基包括甲基磺酰氨基, 乙基磺酰氨基, 丙基磺酰氨基, 异丙基磺酰氨基, 丁基磺酰氨基, 仲丁基磺酰氨基, 叔丁基磺酰氨基等。

术语“酰基”表示 $L_6C(O)L_4$, 其中 L_6 是单键, $-O$ 或 $-N$, 其中 L_4 优选为烷基, 氨基, 羟基, 烷氧基或氢。烷基和烷氧基可被选择性取代。典型的酰基是 C_1-C_4 烷氧羰基, 它表示具有 1—4 个与羰基部分相连的碳原子的直链或支链烷氧基链。典型的 C_1-C_4 烷氧羰基包括甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基, 异丙氧羰基, 丁氧羰基等。另一典型的酰基是其中 L_6 是单键和 L_4 是烷氧基, 氢或羟基的羧基。再一个典型的酰基是 $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基 (L_6 是单键和 L_4 是氨基), 它是具有 1—4 个与氨基甲酰基部分的氮原子相连的碳原子的直链或支链烷基链。典型的 $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基包括 N -甲基氨基甲酰基, N -乙基氨基甲酰基, N -丙基氨基甲酰基, N -异丙基氨基甲酰基, N -丁基氨基甲酰基, N -叔丁基氨基甲酰基等。另外典型的酰基是 N,N -二(C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基, 它具有两条直链或支链烷基链, 每条链具有 1—4 个与氨基甲酰基部分的氮原子相连的碳原子。典型的 N,N -二(C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基包括 N,N -二甲基氨基甲酰基, N,N -乙基氨基甲酰基, N,N -甲基丙基氨基甲酰基, N,N -乙基异丙基氨基甲酰基, N,N -丁基甲基氨基甲酰基, N,N -仲丁基乙基氨基甲酰基等。

术语“亚硫酸基”表示 $-SO-L_5$, 其中 L_5 优选为烷基, 氨基, 芳基, 环烷基或杂环。烷基, 芳基, 环烷基和杂环均可被选择性取

代。

术语“磺酰基”表示 $-SO_2-L_5$ ，其中 L_5 优选为烷基，芳基，环烷基，杂环或氨基。烷基，芳基，环烷基和杂环均可被选择性取代。磺酰基的实例是 C_1-C_4 烷基磺酰基，它是具有1—4个与磺酰基部分相连的碳原子的直链或支链烷基链。典型的 C_1-C_4 烷基磺酰基包括甲基磺酰基，乙基磺酰基，丙基磺酰基，异丙基磺酰基，丁基磺酰基，仲丁基磺酰基，叔丁基磺酰基等。

如上所述，许多基团都可被选择性取代。对于本文中所有的结构式，所有的化学基团都可以是取代的或未取代的，只要这些基团的化学键允许这样的取代，即使在化学基团的定义中没有明确指出这些基团是取代的或未取代的。例如，如果一个基团被简单地定义为烷基，则它可以是取代的或未取代的烷基。烷基和芳基的取代基的实例包括巯基，硫醚，硝基(NO_2)，氨基，芳氧基，卤素，羟基，烷氧基和酰基以及芳基，环烷基和饱和和部分饱和的杂环。杂环和环烷基的取代基的实例包括上面在烷基和芳基的取代基中所列举的那些基团以及芳基和烷基。

取代芳基的实例包括被一个或多个取代基取代的苯环或萘环，优选1—3个取代基，独立地选自卤素，羟基，吗啉代(C_1-C_4)烷氧羰基，吡啶基(C_1-C_4)烷氧羰基，卤(C_1-C_4)烷基， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，羧基， C_1-C_4 烷氧羰基，氨基甲酰基， $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基，氨基， C_1-C_4 烷氨基，二(C_1-C_4)烷氨基或式 $-(CH_2)_a-R^7$ 的基团，其中 a 是1, 2, 3或4； R^7 是羟基， C_1-C_4 烷氧基，羧基， C_1-C_4 烷氧羰基，氨基，氨基甲酰基， C_1-C_4 烷氨基或二(C_1-C_4)烷氨基。

另一种取代的烷基是卤(C_1-C_4)烷基,该基团是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基链,其上连有1-3个卤原子。典型的卤(C_1-C_4)烷基包括氟甲基,2-溴乙基,1-氟异丙基,3-氟丙基,2,3-二溴丁基,3-氟异丁基,碘-叔丁基,三氟甲基等。

另一种取代的烷基是羟基(C_1-C_4)烷基,该基团是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基链,其上连有羟基。典型的羟基(C_1-C_4)烷基包括羟基甲基,2-羟基乙基,3-羟基丙基,2-羟基异丙基,4-羟基丁基等。

另一种取代的烷基是 C_1-C_4 烷硫基(C_1-C_4)烷基,该基团是其上连有 C_1-C_4 烷硫基的直链或支链 C_1-C_4 烷基。典型的 C_1-C_4 烷硫基(C_1-C_4)烷基包括甲硫基甲基,乙硫基甲基,丙硫基丙基,仲丁硫基甲基等。

另一种典型的取代的烷基是杂环(C_1-C_4)烷基,该基团是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基链,其上连有杂环。典型的杂环(C_1-C_4)烷基包括吡咯基甲基,噻啉基甲基,1-吡啶基乙基,2-咪唑基乙基,3-噻吩-2-基丙基,1-咪唑基异丙基,4-噻唑基丁基等。

另一种取代的烷基是芳基(C_1-C_4)烷基,该基团是其上连有芳基的具有1-4个碳原子的直链或支链烷基链。典型的芳基(C_1-C_4)烷基包括苯基甲基,2-苯基乙基,3-萘基丙基,1-萘基异丙基,4-萘基丁基等。

杂环例如可被1,2或3个独立地选自下列的取代基所取代:卤素,卤(C_1-C_4)烷基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,羧基, C_1-C_4 烷氧羰基,氨基甲酰基, $N-(C_1-C_4)$ 烷基氨基甲酰基,氨基,

C_1-C_4 烷基, 二(C_1-C_4)烷基或结构为 $-(CH_2)_a-R^7$ 的基团, 其中 a 是 1, 2, 3 或 4; R^7 是羟基, C_1-C_4 烷基, 羧基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基, 氨基甲酰基, C_1-C_4 烷基或二(C_1-C_4)烷基。

取代的杂环的实例包括 3-*N*-叔丁基甲酰胺+氢异喹啉基, 6-*N*-叔丁基甲酰胺+氢一噻吩并[3,2-*c*]吡啶基, 3-甲基咪唑基, 3-甲氧基吡啶基, 4-氟喹啉基, 4-氨基噻唑基, 8-甲基喹啉基, 6-氟喹啉基, 3-乙基吡啶基, 6-甲氧基苯并咪唑基, 4-羟基呋喃基, 4-甲基异喹啉基, 6,8-二溴喹啉基, 4,8-二甲基萘基, 2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉基, *N*-甲基-喹啉-2-基, 2-叔丁氧羰基-1,2,3,4-异喹啉-7-基等。

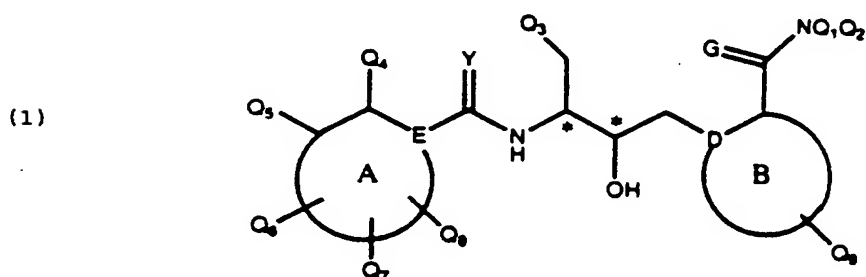
由 *A* 或 *B* 表示的典型的杂环体系包括(1)五元单环基如噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, 哌嗪基, 呋喃基, 异噻唑基, 呋喃基, 异噻唑基, 噻唑基等; (2)六元单环基如吡啶基, 哌嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 三嗪基等; 和(3)多环杂环基如+氢异喹啉基, +氢一噻吩并[3,2-*c*]吡啶基, 苯并[*b*]噻吩基, 萘并[2,3-*b*]噻蒎基, 异苯并呋喃基, 色烯基, 咕吨基及其完全或部分饱和的类似物。

环烷基可被 1, 2 或 3 个独立地选自下列的取代基选择性地取代: 卤素, 卤(C_1-C_4)烷基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 羧基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基甲酰基, *N*-(C_1-C_4)烷基氨基甲酰基, 氨基, C_1-C_4 烷基, 二(C_1-C_4)烷基或结构为 $-(CH_2)_a-R^7$ 的基团, 其中 a 是 1, 2, 3 或 4; R^7 是羟基, C_1-C_4 烷基, 羧基, C_1-C_4 烷氧羰基, 氨基, 氨基甲酰基, C_1-C_4 烷基或二(C_1-C_4)烷基。典型的取代的环烷基包括 3-甲基环戊基, 4-乙氧基环己

基, 5-羧基环庚基, 6-氯环己基等。

典型的取代的可水解的基团包括 *N*-苄基甘氨酸基, *N*-Cbz-*L*-缬氨酸基和 *N*-甲基烟酸基。

本发明的化合物具有至少两个用下式(1)中的 * 表示的不对称中心:



由于存在这些不对称中心, 本发明的化合物可以任何可能的立体异构形式存在, 并且可以立体异构体混合物形式使用, 它们可以是光学活性的或外消旋的, 或可以作为基本上纯的, 即至少 95% 纯的立体异构体单独使用。所有不对称形式, 各个立体异构体及它们的组合均在本发明的范围之内。

各个立体异构体可从它们各自的前体用上述方法, 通过拆分外消旋混合物或通过分离非对映体来制备。拆分可以在拆解试剂存在下, 通过本领域已知的色谱法或重复结晶法或这些技术的某些组合来进行。关于拆分的进一步细节可参见 *Jacques et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons 1981。

适宜的是, 本发明的化合物是基本上纯的, 即纯度在 50% 以上。优选的是, 其纯度至少为 75%。更优选的是其纯度大于 90%。更优选的是其纯度至少为 95%, 更优选的是至少为 97%, 最优选

的是至少为 99%。

如上所述，本发明包括式(1)所定义的化合物的药物上可接受的盐。本发明的化合物可具有足以为酸性，足以为碱性或酸性和碱性并存的基团，因此可与许多无机或有机碱，无机或有机酸反应，形成药物上可接受的盐。

本文所用的术语“药物上可接受的盐”是指对生物体基本上无毒性的上式化合物的盐。典型的药物上可接受的盐包括通过本发明化合物与无机或有机酸或无机碱反应制备的盐。反应物通常在互溶剂如二乙醚或苯中混合形成酸加成盐，或者在水或醇中混合形成碱加成盐。盐通常在 1 小时至 10 天从溶液中析出并可通过过滤或其它常规方法分离。这样的盐被称为酸加成盐或碱加成盐。

可用来形成酸加成盐的酸是无机酸如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，磷酸等，以及有机酸如对甲苯磺酸，甲磺酸，草酸，对溴苯基磺酸，碳酸，琥珀酸，柠檬酸，苯甲酸，乙酸等。

药物上可接受的盐的实例有硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，乙酸盐，丙酸盐，癸酸盐，辛酸盐，丙烯酸盐，甲酸盐，异丁酸盐，己酸盐，庚酸盐，丙炔酸盐，草酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，辛二酸盐，癸二酸盐，富马酸盐，马来酸盐，丁炔-1,4-二酸盐，己炔-1,6-二酸盐，苯甲酸盐，氯苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，二硝基苯甲酸盐，羟基苯甲酸盐，甲氧基苯甲酸盐，邻苯二甲酸盐，磺酸盐，二甲苯磺酸盐，苯基乙酸盐，苯基丙酸盐，苯基丁酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，*g*-羟基丁酸盐，乙醇酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，丙磺酸盐，茶-1-磺酸

盐，茶-2-磺酸盐，扁桃酸盐等。

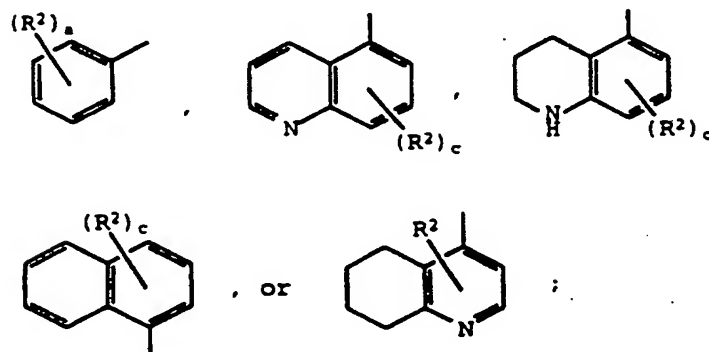
优选的药物上可接受的酸加成盐是与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的盐以及与有机酸如马来酸和甲磺酸形成的盐。

碱加成盐包括衍生于有机和无机碱的盐，如铵或碱金属或碱土金属氢氧化物，碳酸盐，碳酸氢盐等。这类可用于制备本发明的盐的碱包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化铵，碳酸钾，碳酸钠，碳酸氢钠，碳酸氢钾，氢氧化钙，碳酸钙。钾和钠盐形式是特别优选的。

应该认识到，形成本发明的任何盐的一部分的特定的抗衡离子并非关键性因素，只要整体的盐是药理上可接受的，且抗衡离子对整体的盐没有不利的质量影响即可。

某些化合物是上式 1(A) 的那些化合物或其药物上可接受的盐，其中：

Z 是下列结构的基团：



R^2 是氢，羟基， C_1-C_4 烷基，卤素，氨基，硝基或三氟甲基；

a 是 1, 2 或 3；

c 是 1;

R^3 是 $-C(O)NR^4R^4$ 。

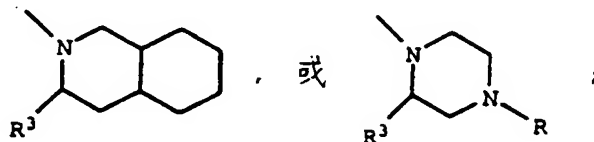
在这些化合物中, 更优选的是取代基定义如下的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Z 是:



R^2 是氢, 甲基, 乙基, 丙基, 氟, 氯, 羟基或氨基;

X 是



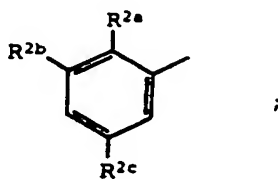
R 是 $-CH_2-$ 吡啶基;

R^1 是苯基或 $-S-$ 苯基;

R^3 是 $-C(O)NH(R^4)$ 。

在这些化合物中, 特别优选的是取代基定义如下的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Z 是:

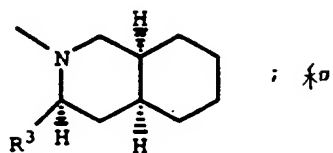


R^{2a} 是甲基, 乙基或丙基;

R^{2b} 是氢, 羟基或氨基;

R^{2c} 是氢, 羟基或氨基;

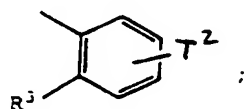
X 是



R^3 是 $-C(O)NH$ (叔丁基)。

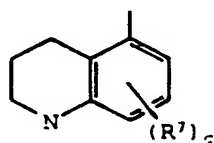
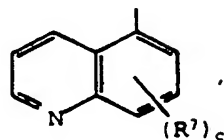
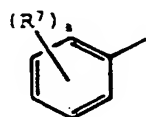
某些其它化合物是上式 1(B) 的那些化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

X^1 是

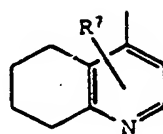


T^2 是氢或甲基;

Z^1 是下列结构的基团:



或



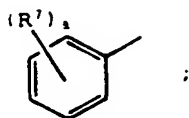
R^1 是氢, C_1-C_4 烷基, 卤素, 硝基, 氨基, 羟基;

a 是 1, 2 或 3;

c 是 1。

在这些化合物中, 更优选的是取代基定义如下的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Z^1 是:



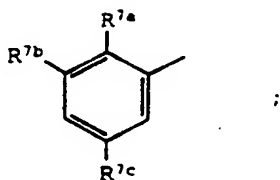
R^7 是氢, 甲基, 乙基, 羟基, 氨基, 氟;

R^1 是 $-S-$ 苯基或 $-S-$ 萘-2-基;

R^3 是 $-C(O)NR^4R^4$ 。

在这些化合物中, 特别优选的是取代基定义如下的化合物或其药物上可接受的盐, 其中:

Z^1 是:



R^{7a} 是氢, 甲基, 乙基, 氟, 溴或氯;

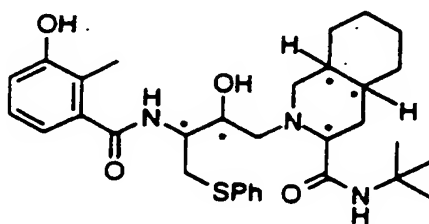
R^{7b} 是氢, 羟基, 氟或氨基;

R^{7c} 是氢, 羟基或氨基;

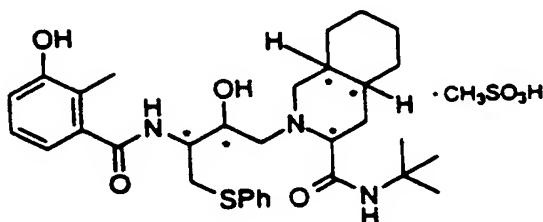
R^3 是 $-C(O)NH$ (叔丁基)。

优选的化合物是：

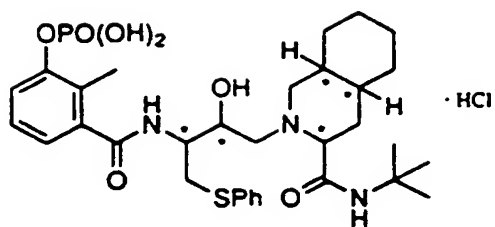
2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺：



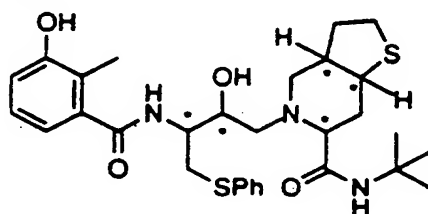
2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐：



2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺 3''-磷酸二氢盐酸盐：

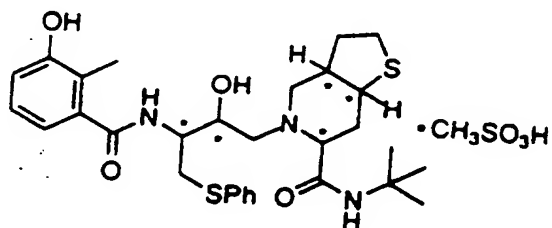


2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]-十氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-叔丁基甲酰胺:



和

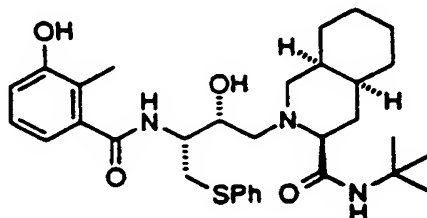
2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]-十氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐:



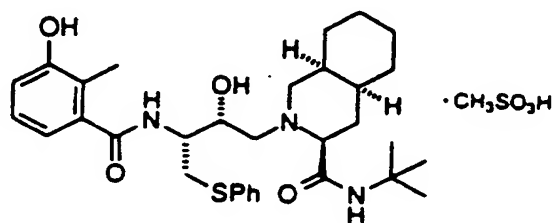
上述五个式子各具有 5 个不对称中心, 由此定义了可选自 32 个立体异构体的化合物和两种或多种立体异构体的任意混合物。

这些化合物的优选立体异构体是：

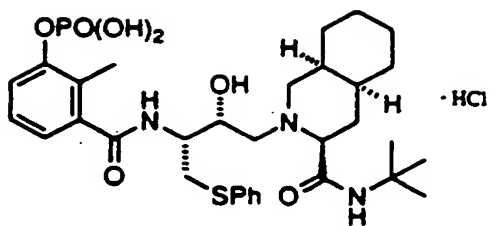
[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯
 硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊
 基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺：



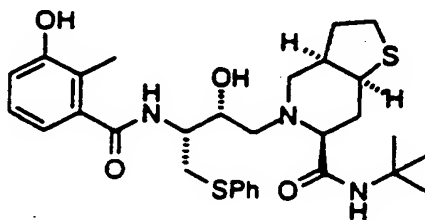
[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯
 硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊
 基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐：



[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯
 硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊
 基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺 3''-磷酸二氢盐酸盐：

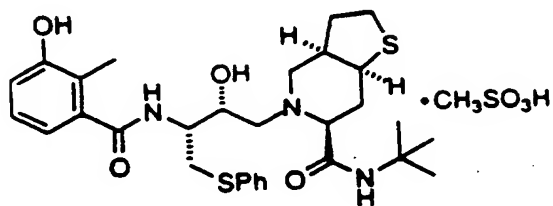


[6*S*-(6*S'*, 3*aR'*, 7*aR'*, 2'*S'*, 3'*S'*)]-2-[2'-羟基-3'-苯
 硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊
 基]-十氢-噻吩并[3,2-*c*]吡啶-6-*N*-叔丁基甲酰胺:



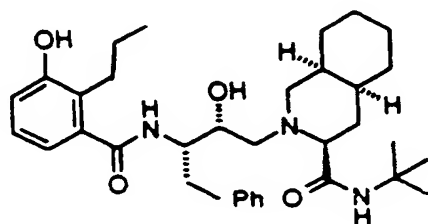
和

[6*S*-(6*R'*, 3*aS'*, 7*aR'*, 2'*S'*, 3'*S'*)]-2-[2'-羟基-3'-苯
 硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊
 基]-十氢-噻吩并[3,2-*c*]吡啶-6-*N*-叔丁基甲酰胺甲磺酸
 盐:

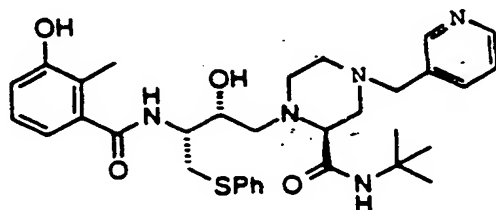


本发明的其它化合物包括:

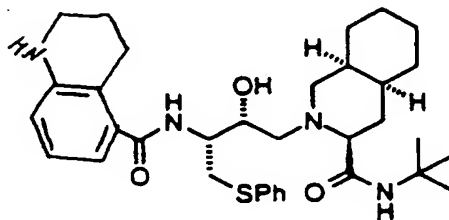
[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-
苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-丙基-3''-羟苯基)
戊基]-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺:



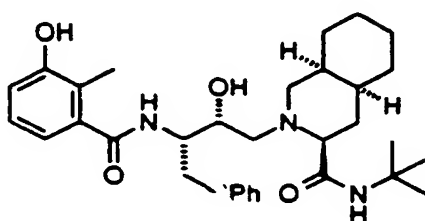
[2*S*-(2*R*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-1-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-
4'-氮杂-5'-氧代-5'-(3''-羟基-2''-甲基苯基)戊基]-4-
吡啶-3''-基甲基哌嗪-2-*N*-叔丁基甲酰胺:



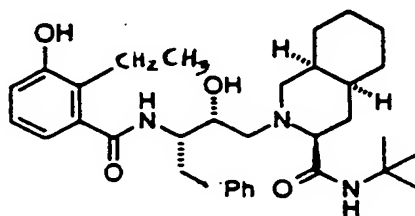
[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'',2'',3'',4''-四氢喹啉-
5''-基)戊基]-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺:



[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺;



[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-乙基-3''-羟苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺;



[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-茶-2-基硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-四氢异喹啉-5''-基)戊基]苯甲酰胺;

[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-茶-2-

—基硫基甲基—4'—氮杂—5'—氧代—5'—(2''—甲基—3''—羟苯基)戊基]苯甲酰胺；

[2'R—(2'R',3'S')]—N—叔丁基—2—[2'—羟基—3'—萘—2—基硫基甲基—4'—氮杂—5'—氧代—5'—(2''—甲基—3'',5''—二氨基苯基)戊基]苯甲酰胺；

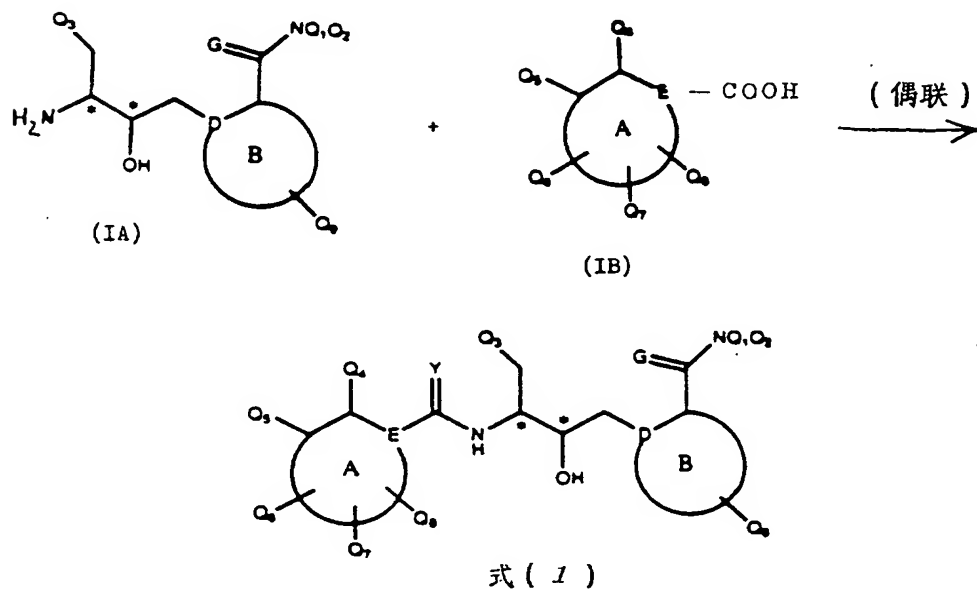
[2'R—(2'R',3'S')]—N—叔丁基—2—[2'—羟基—3'—萘—2—基硫基甲基—4'—氮杂—5'—氧代—5'—(2''—甲基—3''—羟苯基)戊基]—1—萘酰胺；和

[2'R—(2'R',3'S')]—N—叔丁基—2—[2'—羟基—3'—萘—2—基硫基甲基—4'—氮杂—5'—氧代—5'—(2''—氟—3''—氨基苯基)戊基]—1—萘酰胺；

或以上优选化合物的药物上可接受的盐。

式 1 的化合物可按照下列反应 I 制备。

反应 I



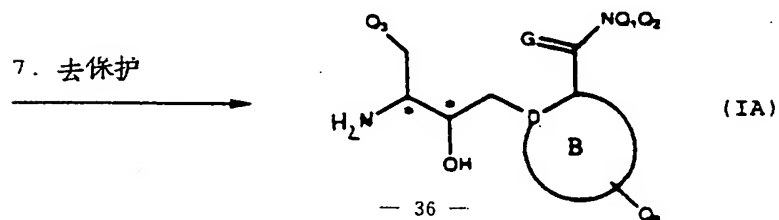
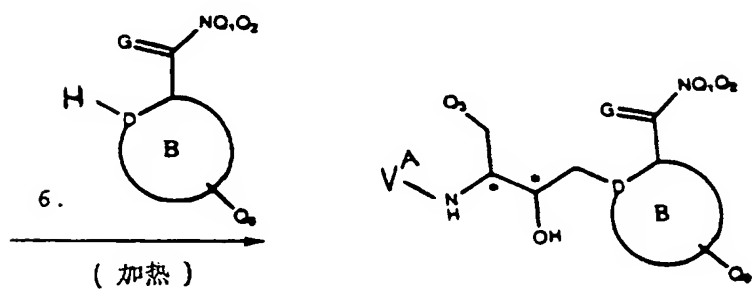
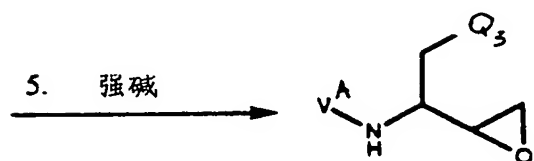
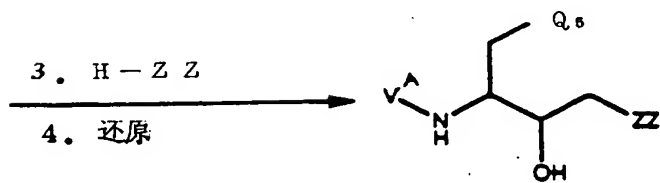
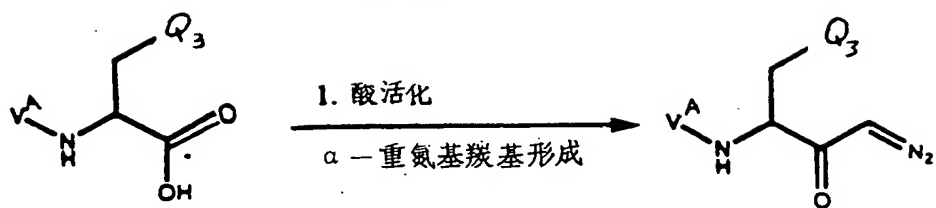
其中各取代基如上式 1 所定义。

反应 1 是在合成酰胺或肽中常用的标准偶联反应，在非质子传递溶剂或溶剂的混合物中使式 IA 的适当取代的胺与式 IB 适当取代的羧酸反应物进行反应。该反应通常在有或无促进剂存在下，优选在促进剂存在下和在偶联剂存在下进行。用于此反应的典型的非质子传递溶剂是四氢呋喃和二甲基甲酰胺或这类溶剂的混合物。反应温度一般为大约 -30℃—大约 25℃。胺反应物相对于羧酸反应物而言通常是在等摩尔量的或稍过量的偶联剂存在下以等摩尔量使用。典型的偶联剂包括碳化二亚胺如二环己基碳化二亚胺 (DCC) 和 *N,N'*-二乙基碳化二亚胺；咪唑如羰基二咪唑；以及如双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯 (BOP-Cl) 或 *N*-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉 (EEDQ) 等试剂。用于此反应的优选偶联剂是 DCC。该反应最好包括促进剂；优选的促进剂是羟基苯并三唑水合物 (HOBT · H₂O)。

一旦反应完全，如果需要，可用本领域已知的方法分离化合物，例如，可使化合物结晶，然后过滤收集化合物，或可通过萃取，蒸发或倾析除去反应溶剂。如果需要，可用常用技术如结晶或在固体支持物如硅胶或氧化铝上色谱进一步纯化化合物。

式 IA 的起始化合物可按照反应流程 A 所示的程序制备。

反应流程 A



其中：

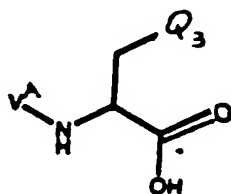
V^A 是氨基保护基；

B, D, G, Q_1, Q_2, Q_3 和 Q_9 的定义同前面的式(1)；

ZZ 是卤素。

按顺序进行反应 1—7 来完成以上的反应流程 A。一旦反应完全，如果需要，可用本领域已知的方法分离中间化合物，例如，可使化合物结晶，然后过滤收集，或可通过萃取，蒸发或倾析除去反应溶剂。如果需要，可用常用技术如结晶或在固体支持物如硅胶或氧化铝上色谱进一步纯化中间化合物，然后进行反应流程的下一步。

反应 A.1 是在本领域已知的条件下使结构如下的氨基被保护的羧酸反应物：



转化成相应的混合酸酐来进行的。例如，优选在酸清除剂存在下可使氨基被保护的羧酸反应物与 C_1-C_6 烷基羧甲酸酯如异丁基羧甲酸酯反应。优选的酸清除剂是三烷基胺，优选三乙胺。反应通常在非质子传递溶剂如乙酸乙酯中进行。溶剂的选择并不关键，只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性，并且可使反应物充分溶解以进行预期的反应即可。生成的混合酸酐反应物不必进行分离或纯化，优选用于反应 A.2。

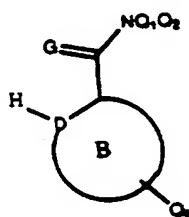
反应 A. 2 以两步完成。首先，使覆盖有一层醚溶剂，优选乙醚的氢氧化钠溶液与大大过量的 *N*-甲基-*N*-硝基-*N*-硝基胍反应以形成重氮甲烷反应物。氢氧化钠优选以水溶液形式使用，每升含有 4-6 摩尔氢氧化钠。一旦此反应基本上完成，用干燥剂如氢氧化钾干燥有机层。然后使此溶液与以上反应 A. 1 的混合酸酐反应，形成相应的 α -重氮基羰基化合物。重氮甲烷反应物不必分离或纯化，优选用于此反应。反应温度一般为大约-50℃—大约-10℃，优选大约-20℃。

在反应 A. 3 中，一般在非质子传递溶剂如乙醚中使反应 A. 2 中制备的 α -重氮基羰基化合物与式 *H-ZZ* 的酸(其中 *ZZ* 是卤素)反应。优选的酸反应物是可产生相应的 α -氟羰基化合物的盐酸。反应温度一般为大约-30℃—大约 0℃。溶剂的选择并不关键，只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性，并且可使反应物充分溶解以进行预期的反应即可。酸反应物通常以无水气体形式少量分批加入直至反应基本完全。该反应可用薄层色谱法来监测。

在反应 A. 4 中，用本领域已知的标准条件将反应 A. 3 中制备的化合物上的羰基部分还原，形成相应的 α -氟羟基化合物。例如，在溶剂混合物中使反应 A. 3 中制备的化合物与还原剂化合。典型的还原剂包括硼氢化钠，硼氢化锂，硼氢化锌，氢化二异丁基铝和氢化钠双(2-甲氧基-乙氧基)铝。优选的还原剂是硼氢化钠。典型的溶剂混合物包括质子传递和非质子传递混合物如四氢呋喃/水。溶剂的选择并不关键，只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性，并且可使反应物充分溶解以进行预期的反应即可。反应温度一般为大约-10℃，优选大约 0℃。

在反应 A. 5 中, 在本领域已知的标准条件下用强碱处理反应 A. 4 中制备的 α -氯羟基化合物, 形成相应的环氧化物。例如, 可在醇溶剂如乙醇中使 α -氯羟基化合物与氢氧化钾/乙醇混合物反应。反应温度一般为大约 0°C 至溶剂的回流温度。反应优选在室温下进行。

在反应 A. 6 中, 一般在醇溶剂中于大约 20°C — 100°C 下使反应 A. 5 中制备的环氧化物与下式的杂环反应物反应:



溶剂的选择并不关键, 只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性, 并且可使反应物充分溶解以进行预期的反应即可。用于此反应的典型的溶剂包括醇, 优选异丙醇或乙醇。反应温度优选为大约 80°C 。

反应 A. 7 是使用本领域已知的程序和方法的标准氨基去保护反应, 得到相应的可用于以上反应 I 的胺。此胺可不经纯化参加反应, 但优选先进行纯化。

式 IA 的化合物(其中 Q^3 是 $-S-$ 芳基)一般是通过在大约 -80 — 0°C 下在非质子传递溶剂中先使氨基被保护的丝氨酸与三苯膦和二乙基偶氮二羧酸盐(DEAD)反应以形成相应的 β -内酯制备的。该反应一般在醚如四氢呋喃中在大约 -80°C — -50°C 下进行的。接着, 通常使内酯与适当取代的结构为 $-S-$ 芳基的硫代阴离子反应, 打开内酯环, 得到以下结构的化合物:

保护的氨基酸经过酸活化,然后用烷基胺处理来制备杂环反应物。此反应通常在酸清除剂如 *N*-甲基吗啉存在下进行。用标准的化学去保护技术除去氨基保护基后可得到所需的杂环反应物。具体地说, [3*S*-(3*R'*,4*aR'*,8*aR'*)]-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺是用 2*S*-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸通过下列步骤制备的:

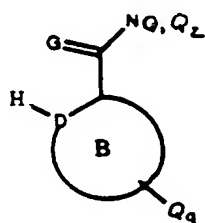
- 1) 氨基保护(*t*-*Boc*);
- 2) 酸活化/与叔丁基胺反应;
- 3) 催化加氢;
- 4) 氨基去保护。

哌嗪反应物可通过用本领域已知的方法,优选采用催化加氢,使适当取代的吡嗪化合物转化成相应的哌嗪化合物来制备。例如,可通过在大约 0°C-60°C 和氢气气氛下在非质子传递溶剂中使吡嗪反应物与催化剂混合完成氢化。适宜的催化剂包括钨/碳,铂金属,氧化铂等。优选的催化剂是氧化铂。用于此反应的典型溶剂包括四氢呋喃,二甲基甲酰胺或四氢呋喃和二甲基甲酰胺的混合物。

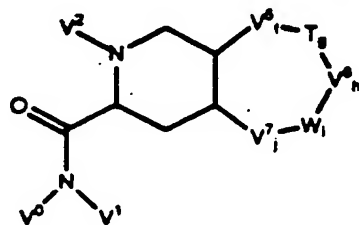
可利用本领域已知的方法使生成的哌嗪反应物上的氮原子烷基化。例如,可使哌嗪反应物与卤(C₁-C₄)烷基或卤甲基哌啶如甲基碘或氟甲基吡啶反应。优选的卤素取代基包括氟,溴和碘。该反应在大约 0°C-60°C 下在相互惰性溶剂中和在酸清除剂存在下进行。优选的酸清除剂是碳酸钾。典型的溶剂包括质子传递溶剂和非质子传递溶剂如乙腈和水的混合物。溶剂的选择并不关键,只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性并且反应物被充分溶解以进行所需的反应即可。

另外，烷基化哌嗪反应物可利用还原性胺化来制备。例如，可在还原剂和酸存在下使以上制得的哌嗪反应物与醛（例如，3-吡啶甲醛，乙醛，丙醛）或酮反应。该反应通常在醇溶剂如甲醇，乙醇或异丙醇中进行。典型的还原剂包括硼氢化钠，氰基硼氢化锂，氰基硼氢化钠等。优选的还原剂是氰基硼氢化钠。典型的酸包括任何质子传递性酸如盐酸，硫酸，甲磺酸或乙酸。优选的酸是乙酸。

中间反应物



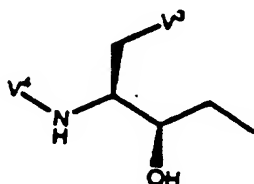
也可制备成具有式 2 的化合物或其药物上可接受的盐：



其中：

V^0 和 V^1 独立地为氢， C_1-C_6 烷基或羟基(C_1-C_6)烷基；

V^2 是氢，氨基保护基或下式的基团：



V^3 是 $-(CH_2)_l-V^{31}$;

l 是 0, 1, 2, 3 或 4;

V^{31} 是芳基, $-O-$ 芳基或 $-S-$ 芳基;

V^4 是氢或氨基保护基; f, h 和 j 各自独立地为 0, 1 或 2; g 和 i 各自独立地为 0 或 1;

V^5 是 $-CH_2-$, $-CHV^{51}-$ 或 $-CV^{51}V^{51}-$;

V^6 是 $-CH_2-$, $-CHV^{61}-$ 或 $-CV^{61}V^{61}-$;

V^7 是 $-CH_2-$, $-CHV^{71}-$ 或 $-CV^{71}V^{71}-$;

V^{51}, V^{61} 和 V^{71} 各自独立地选自卤素, 羟基, C_1-C_6 烷基, 卤
(C_1-C_6) 烷基, 羟基 (C_1-C_6) 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫
基, 氨基或氰基;

T 和 W 各自为 $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-NH-$
或 $-(V^9)-$; 和

V^9 是 C_1-C_6 烷基, 芳基 (C_1-C_6) 烷基, 芳基或酰基;

条件是:

g 和 i 不能同时为 0;

f, g, h, i 和 j 之和必须是 2, 3, 4 或 5;

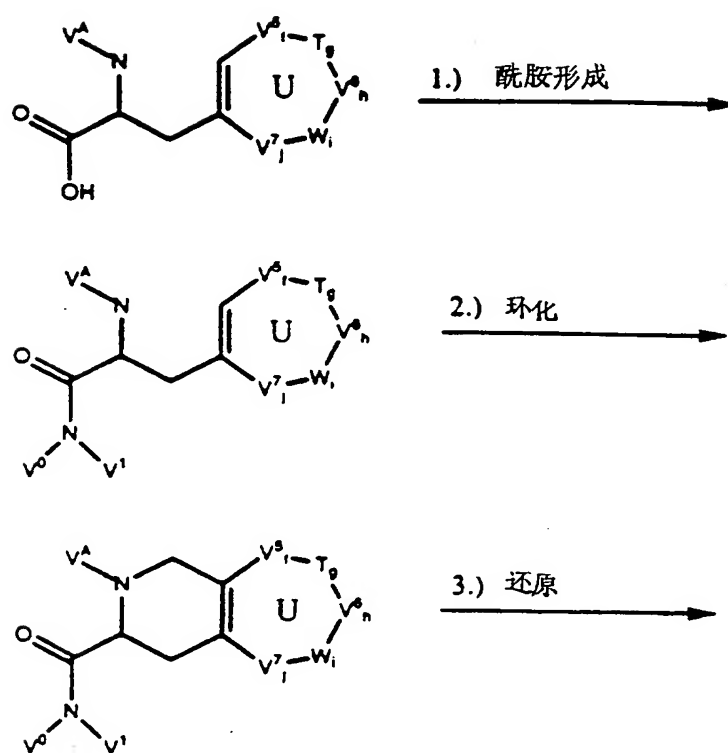
如果 V^5 是 $-CV^{51}V^{51}-$, 则 V^6 必须是 $-CH_2-$ 或 $-CHV^{61}-$;
并且 V^7 必须是 $-CH_2-$ 或 $-CHV^{71}-$;

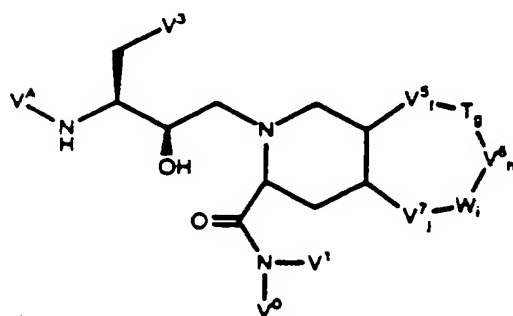
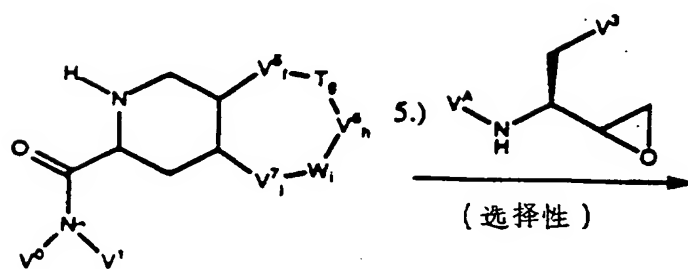
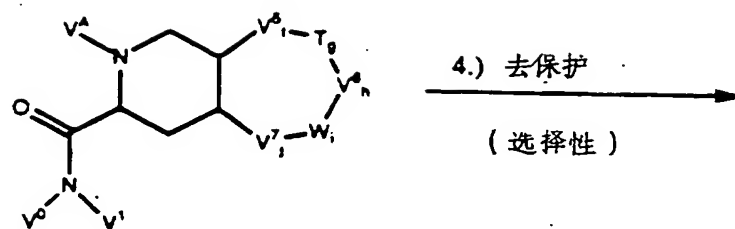
如果 V^6 是 $-CV^{61}V^{61}-$, 则 V^5 必须是 $-CH_2-$ 或 $-CHV^{51}-$;
并且 V^7 必须是 $-CH_2-$ 或 $-CHV^{71}-$;

如果 V^7 是 $-CV^{71}V^{71}-$, 则 V^5 必须是 $-CH_2-$ 或 $-CHV^{51}-$;
并且 V^6 必须是 $-CH_2-$ 或 $-CHV^{61}-$ 。

式 3 的化合物可按照下列反应流程 II 来制备：

反应流程 II





式 3

其中 $V^4, V^3, V^0, V^1, V^5, T, V^6, W, V^7, f, g, h, i, j$ 的定义同上面的式 2, 包括其 $V^{31}, t, V^{51}, V^{61}, V^{71}$ 和 V^{91} 的定义,

V^4 是氨基保护基; 和

以上反应 1—3 中的 U 表示在例如 V^5 和 V^6, V^5 和 V^5 或 V^7 和 V^6 等之间存在双键, 其中 g 是 0, h 是 0 和 f 是 2 或 i 是 0。

上述反应流程 II 通过依次进行反应 1—3 (或 1—5) 来实现。一旦反应完成, 如果需要, 中间体化合物可用本领域已知的方法分离, 例如化合物可进行结晶, 然后过滤收集, 或者可通过萃取, 蒸发或倾析除去溶剂。如有必要, 中间体化合物可用常规技术如结晶或在固体支持物如硅胶或氧化铝上色谱进一步纯化, 然后进行反应流程的下一步。

反应 II. 1 通常如下进行: 用例如 DCC 或混合酸酐如异丁基活化羧酸部分, 然后与式 NV^0V^1 (其中 V^0 和 V^1 如式 (2) 中所定义) 的伯胺或仲胺反应。该反应通常在非极性非质子传递溶剂或溶剂的混合物中在有或无酸清除剂存在下于大约 -20°C — 25°C 进行, 得到相应的酰胺。用于此反应的适宜的溶剂包括醚和氟化烃, 优选二乙醚, 氟仿或二氟甲烷。此反应优选在酸清除剂如叔胺, 优选三乙胺存在下进行。由此反应得到的酰胺可被分离或如反应 II. 2 所示进一步反应。

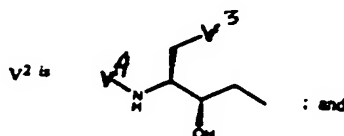
反应 II. 2 通常是用在 *Comprehensive Organic Synthesis*, "Heteroatom Manipulation", Barry M. Trost, ed., volume 6, pages 736—746 (1991) 中详述的方法使得自反应 II. 1 的化合物进行反应来进行。一般来说, 在酸存在下, 使适当取代的单环与醛如甲醛或三氟乙醛反应。酸可以作为溶剂使用。典型的酸包括盐酸,

氢溴酸, 硫酸, 乙酸, 三氟乙酸等。可将共溶剂选择性地加到反应混合物中。共溶剂的选择并不关键, 只要所用的共溶剂对所进行的反应呈惰性, 并且反应物被充分溶解以进行预期反应即可。用于此反应的典型溶剂包括卤化溶剂如二氟甲烷, 三氟乙烷, 四氯化碳等。另外, 可用例如二甲氧基甲烷和适宜的酸就地生成醚。

在反应 II. 3 中, 从反应 II. 2 分离的化合物被还原成如上所述的饱和杂环化合物。催化加氢是一种优选的还原方法。典型的催化剂包括钨催化剂, 铈催化剂(例如铈/铝)和镍催化剂。优选的催化剂包括钨/碳。用于此反应的适宜的溶剂包括 C_1-C_4 醇, 四氢呋喃, 醇中的乙酸, 乙酸乙酯等。优选的溶剂是乙醇。反应通常在大约 1000—大约 4000 *psi* 氢气氛下于大约 25°C—大约 150°C 进行。反应优选在大约 2000—大约 3000 *psi* 氢气氛下于大约 50°C—大约 100°C 进行。催化剂相对于反应物的用量范围一般为等摩尔量至大约 12 倍过量(重量), 优选催化剂相对于底物大约 6—10 倍过量(重量)。

反应 II. 4 和 II. 5 可用于制备式(3)的化合物, 这些化合物相应于式(2)的化合物, 其中

V^2 是



V^3 和 V^4 如在式(2)中所定义, 包括其 $V^{3'}$ 和 t 的定义。

反应 II. 4 是用本领域已知的程序和方法得到相应的胺的标准的氨基去保护反应, 胺然后用于反应 II. 5。化学去保护方法是优选的。例如, 在非质子传递溶剂或溶剂的混合物中于大约 10°C—

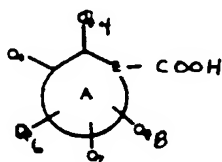
60℃, 优选于大约 20℃—40℃, 用三甲基甲硅烷基碘(TMSI)使分离自 II.3 的化合物去保护。典型的溶剂包括二氯甲烷, 乙腈, 三氯乙烷等。

在反应 II.5 中, 于大约 20℃—100℃, 在醇溶剂中使上述反应 A.5 中制备的环氧化物(其中反应 A.5 中的 Q_3 被 V^3 所替代)与分离自反应 II.4 的化合物反应。溶剂的选择并不关键, 只要所用的共溶剂对所进行的反应呈惰性, 并且反应物被充分溶解以进行预期反应即可。用于此反应的典型溶剂包括醇, 优选异丙醇或乙醇。反应优选在大约 80℃ 下进行。

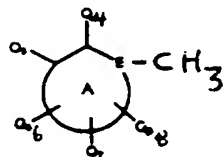
分离自反应 II.5 的化合物可选择性地被去保护, 得到式(3)的化合物, 其中 V^4 是氢。

用于反应 II.5 的环氧化物可用上述反应流程 A 来合成, 其中流程 A 中的 Q_3 被 V^3 所替代。

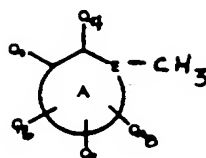
用于反应流程 I 的式(1B)的羧酸反应物



在无市售情况下, 可用已知的方法制备。更具体地说, 通过进一步取代和/或氧化商业上可得到的碳环或杂环化合物可制备这种反应物。例如, 可用本领域已知的方法氧化下式的碳环或杂环化合物



具体地说,可于大约 $0^{\circ}\text{C}-200^{\circ}\text{C}$ 在相互惰性溶剂如水或二苯基醚中使下式的化合物



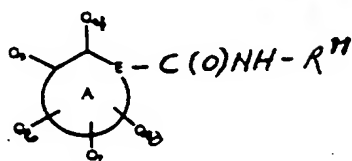
与氧化剂如二氧化硒或高锰酸钾反应。

制备式(1B)化合物的第二种方法包括用羧基保护基保护适当取代的羧酸化的碳环或杂环基团,然后用本领域已知的方法进一步取代该碳环或杂环基团。然后可用本领域已知的方法除去羧基保护基,得到所需的式(1B)的羧酸反应物。

本说明书中所用的术语“羧基保护基”是指通常用于保护羧基官能团,而使化合物上的其它官能团参与反应的羧基取代基。这类羧基保护基的实例包括甲基,对硝基苄基,对甲基苄基,对甲氧基苄基,3,4-二甲氧基苄基,2,4-二甲氧基苄基,2,4,6-三甲氧基苄基,2,4,6-三甲基苄基,五甲基苄基,3,4-亚甲基二氧苄基,二苯甲基,4,4'-二甲氧基二苯甲基,2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基,叔丁基,叔戊基,三苯甲基,4-甲氧基三苯甲基,4,4'-二甲氧基三苯甲基,4,4',4''-三甲氧基三苯甲基,2-苯基丙-2-基,三甲基甲硅烷基,叔丁基二甲基甲硅烷基,苯酰甲基,2,2,2-三氟乙基,*b*-(二(正丁基)甲基甲硅烷基)乙基,对甲苯磺酰乙基,4-硝基苄基磺酰乙基,烯丙基,肉桂基,1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯-3-基和类似基团。保护羧基的优选方法包括使羧基部分转化为酰胺部分,然后水解酰胺,又得到所需的羧

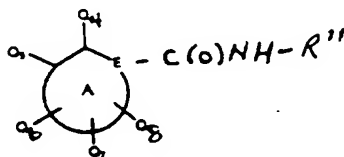
基取代基。这些基团的其它实例可参见 E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Pres., New York, N. Y., 1973, Chapter 5, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1981, Chapter 5.

保护羧基部分优选的步骤包括羧基部分的酸活化, 然后形成酰胺。例如, 可将羧基部分转化为酰卤, 酰基酸酐, 酰基咪唑等, 优选在酸清除剂存在下进行, 形成活化的羧基部分。通常使用商业上可得到的酰氯, 这样不需要进一步的酸活化。优选的酸清除剂是三烷基胺, 优选三乙胺。反应通常在非质子传递溶剂如二乙醚, 二氯甲烷等中进行。优选的溶剂是二氯甲烷。溶剂的选择并不关键, 只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性, 并且反应物被充分溶解以进行预期反应即可。然后使活化的羧基部分与胺, $R^{II}-NH_2$, 例如苯胺在非质子传递溶剂中反应, 得到酰胺反应物

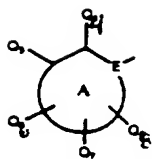


然后可按照已知的方法进一步进行取代。

酰胺反应物



可通过下式基团的邻位去质子化被进一步取代



得到相应的阴离子，然后与各种试剂如烷基卤或卤化剂如溴进行反应。酰胺反应物一般用两当量强碱如叔丁基锂或仲丁基锂去质子化两次，根据需要可在金属配位剂如四甲基亚乙基二胺(TMEDA)存在下进行。反应通常在非质子传递溶剂，优选醚如二乙醚，四氢呋喃等中于大约-78℃—大约25℃进行。

然后可用本领域已知的方法水解生成的化合物，得到所需的式(1B)取代的羧酸反应物。例如，适宜的水解包括于大约100℃—大约160℃使酰胺反应物与强无机酸，有机酸或无机酸/有机酸混合物接触。可用于此反应的典型的酸包括氢溴酸，乙酸，盐酸等。根据需要，可使用密封的试管以加快反应速率。

制备式(1B)取代的羧酸反应物的第三种方法包括苯胺的重氮化，然后淬灭生成的重氮盐。具体地说，苯胺反应物的氨基部分通过与亚硝酸反应转化成重氮盐。亚硝酸可通过用强酸如盐酸或硫酸的水溶液处理亚硝酸钠就地生成。此反应通常在5℃或低于5℃下进行。然后重氮盐与适宜的试剂反应被淬灭，得到所需的取代的芳族体系。有代表性的淬灭试剂包括水，氟化物，卤化物，硫酸水溶液等。典型的是，应进行加热以利于所需的反应。

现有技术中有许多可用于在碳环或杂环上进行所需的取代的反应。例如，许多芳族亲电子和亲核取代反应概述于 March, J., "Advanced Organic Chemistry," 3rd edition, Wiley, 1985 的第11章和第13章中。

此外,通过使适当取代的碳环或杂环化合物羧化可制备式(1B)的化合物。羧化可用许多不同的试剂来完成。例如,可在 *Friedel-Crafts* 催化剂存在下使碳环或杂环试剂与光气,草酰氯,盐酸脲或 *N,N*-二乙基氨基甲酰氯反应。另一种方式包括使碳环或杂环试剂与硫代氯甲酸烷基酯(*RSCOCL*)或氨基甲酰氯(*H₂NCOCI*)反应,分别得到酰胺和硫羧酸酯。然后可将酰胺和硫羧酸酯水解,得到所需的羧基(见 *March*, p491)。

Friedel-Crafts 催化剂的实例包括路易斯酸如溴化铝(*AlBr₃*),氯化铝(*AlCl₃*),氯化铁(III)(*FeCl₃*),三氯化硼(*BCl₃*),三氟化硼(*BF₃*)等。参见, *March, J.*, "Advanced Organic Chemistry," 3rd edition, Wiley, 1985; *Olah*, "Friedel-Crafts and Related Reactions," Interscience, New York, 1963-1965; and *Olah*, "Friedel-Crafts Chemistry," Wiley, New York, 1973。

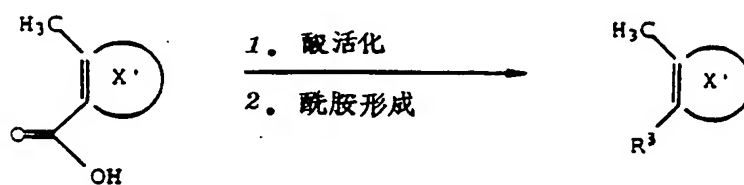
此外,使用在 *Bradford, L. et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1947, p 437 中公开的 *Skraup* 反应使适当取代的苯胺与甘油反应,可制备喹啉羧酸反应物。例如,在氧化剂如间硝基苯磺酸或间硝基苯磺酸钠存在下在 60-75% 硫酸水溶液中使 3-氨基苯甲酸与甘油反应,可得到所需的羧基取代的喹啉。反应通常在大约 35℃ 至回流温度下进行 1-6 小时,优选在大约 50℃ 至回流温度下进行 2-4 小时。

然后可用本领域已知的方法还原或氢化生成的反应物。例如见 *March*, p700。优选的方法包括催化加氢,例如在催化剂存在下使喹啉羧酸反应物与氢气化合。优选的催化剂是钨/碳。适用于此反应的典型溶剂包括有机溶剂如乙酸乙酯。溶剂的选择并不关键,只要所用的溶剂对所进行的反应呈惰性,并且反应物被充分溶解以

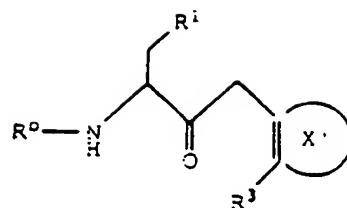
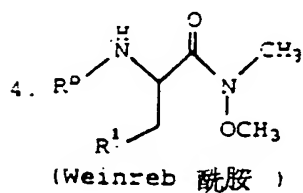
进行预期反应即可。当反应在大约 25℃—大约 100℃ 下进行，一般在大约 1—24 小时后基本上完成。

按照其它的实施方案，式 *IA* 的化合物（其中 Q_3 被 R^1 所替代）可按照下列反应流程 *B* 来制备。

反应流程 B

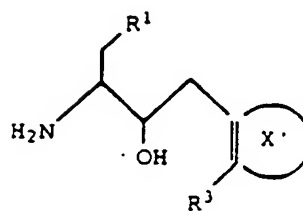


3. 强碱/催化剂



5. 还原

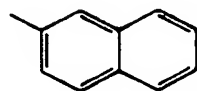
6. 去保护



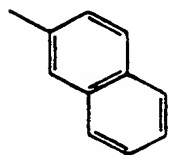
其中:



是具有下式的基团



或



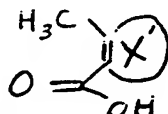
其中:

R^b 是氨基保护基;

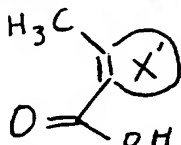
R^1 , R^3 和 T^2 如以上式 1(B) 中所定义, 包括 R^4 , R^5 , R^6 和 p 的定义。

以上反应流程 B 通过依次进行反应 1-6 来完成。一旦反应完全, 如果需要, 可用本领域已知的方法分离中间体化合物, 例如, 可使化合物结晶, 然后过滤收集化合物, 或者可通过萃取, 蒸发或倾析除去反应溶剂, 如果需要, 可用常规技术如结晶或在固体支持物如硅胶或氧化铝上色谱进一步纯化中间体化合物, 然后进行反应流程的下一步。

在反应 B.1 中, 反应通常如下进行: 按照本领域已知的方法和在本领域已知的条件下使适当取代的:



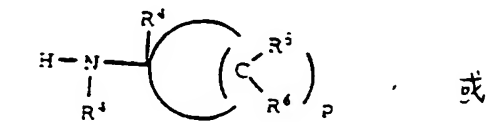
与亚硫酸氯, 亚硫酸溴, 三氯化磷, 三溴化磷, 五溴化磷或五氯化磷反应而转化成相应的酰基氯或酰基溴。适宜的化合物:



是商业上可得到的或可用本领域已知的标准方法制得。

在反应 B.2 中, 典型的是使反应 B.1 制备的酰基氯或酰基溴与下式的氯或伯胺或仲胺





其中 R^1 , R^5 , R^6 和 p 如上式 1(B) 所定义, 在非极性非质子传递溶剂或溶剂混合物中在有或无酸清除剂存在下反应, 得到相应的酰胺。反应一般在大约 -20°C —大约 25°C 下进行。用于此反应的典型的溶剂包括醚和氯化烃, 优选二乙醚, 氯仿或二氯甲烷。优选的是, 此反应在酸清除剂例如叔胺, 优选三乙胺存在下进行。

在反应 *B. 3* 中, 使反应 *B. 2* 中制备的酰胺在增溶剂存在下与强碱反应, 得到相应的阴离子, 然后使其在反应 *B. 4* 中与 *Weinreb* 酰胺反应, 得到酮。反应 *B. 3* 典型地是在非质子传递溶剂中于大约 -78°C —大约 0°C 进行。反应 *B. 3* 中使用的典型的碱包括氨基化锂碱和烷基锂碱, 优选 C_1 — C_4 烷基锂碱和二(C_1 — C_4)烷基氨基化锂碱。反应 3 使用的典型的增溶剂是四甲基(C_1 — C_4)亚烷基二胺, 优选四甲基亚乙基二胺。反应 *B. 4* 典型地是在非质子传递溶剂中于大约 -80°C —大约 -40°C 进行。反应 *B. 3* 和 *B. 4* 典型的溶剂包括醚, 优选四氢呋喃。在反应 *B. 4* 中, 相对于 *Weinreb* 酰胺反应物, 阴离子的用量通常为大约等摩尔量至大约 3 摩尔过量, 优选大约 2 摩尔过量。

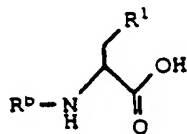
在反应 **B. 5** 中, 使用适宜的还原剂将反应 **B. 3** 制备的酮还原为相应的醇。反应在质子传递溶剂中于大约 -25°C —大约 25°C 进行。用于此反应的典型的还原剂包括硼氢化钠, 硼氢化锂, 氯化二

异丁基铝和氢化双(2-甲氧乙氧基)铝钠。优选的还原剂是硼氢化钠。用于此反应典型的溶剂包括醇, 优选乙醇。

反应 B. 6 是采用已知的步骤和方法的标准的氨基去保护反应, 以制得用于上述反应 I 的相应的胺。此胺可不必纯化便参与反应, 但优选先进行纯化。

用作反应 B. 4 的反应物的 Weinreb 酰胺典型地是在促进剂, 酸清除剂和偶联剂存在下, 通过使氨基被保护的氨基酸与 N-甲氧基-N-甲基胺反应得到的。反应通常在非质子传递溶剂或溶剂混合物中于大约-25℃—大约 25℃ 进行。用于此反应的优选的促进剂是 $HOBT \cdot H_2O$ 。优选的酸清除剂是叔烷基胺, 优选三乙胺或 N-甲基吗啉。优选的偶联剂是乙基二甲基氨基丙基碳化二亚胺盐酸盐。该反应制得的 Weinreb 酰胺在用于反应 B. 4 之前优选先进行分离。

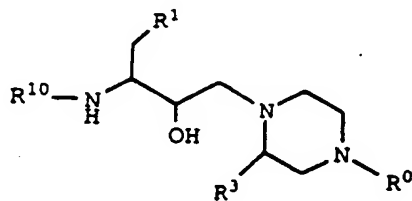
式 IA 的化合物(其中 R^1 替代 Q_3 , 且 R^1 是-S-芳基)在流程 B 中的制备是首先使氨基被保护的丝氨酸与三苯基膦和二乙基偶氮二羧酸盐(DEAD)在非质子传递溶剂中于大约-80℃—大约 0℃ 反应, 形成相应的 β -内酯。反应典型地是在醚如四氢呋喃中于大约-80℃—大约-50℃ 进行。然后, 通过使内酯与适宜取代的结构为-S-芳基的硫代阴离子反应, 打开内酯环, 得到下式结构的化合物:



硫代阴离子化合物优选通过使相应的硫醇与强碱如氢化钠或氢化钾反应来形成。此反应典型地是在非质子传递溶剂中于大约0°C—大约40°C在惰性气氛如氮气下进行的。用于此反应的典型溶剂包括醚，优选四氢呋喃。然后，基本上如上所述，通过使得到的羧酸反应物与N-甲氧基-N-甲基胺在促进剂，酸清除剂和偶联剂存在下反应，形成所需的酰胺反应物。

此外，可用 *Photaki, JACS, 85, 1123(1963), and Sasaki, N. A. et al., Tetrahedron Letters, 28, 6069(1987)* 中详述的方法，以流程B制备式(IA)的化合物，其中R¹替代Q₃，且R¹是-S-芳基。例如，该化合物可如下制备：在二甲基氨基吡啶(DMAP)和酸清除剂如吡啶存在下在非质子传递溶剂如二氯甲烷中使双重被保护的丝氨酸(羧基被保护的和氨基被保护的)与甲苯磺酰氯反应形成相应的甲苯磺酸盐化合物，然后可与适当取代的结构为-S-芳基的硫代阴离子反应。硫代阴离子化合物优选通过使相应的硫醇与如上所述的强碱反应来形成。然后可用本领域已知的条件从得到的双重被保护的芳硫基丙氨酸中除去羧基保护基。

按照某些实施方案，用于制备本发明化合物的中间体如下制备。该中间体具有式4：



其中：

R¹ 是芳基或-S-芳基；

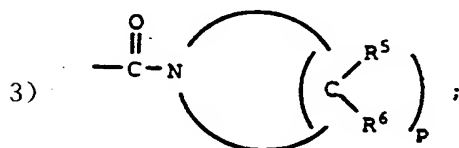
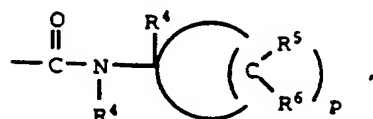
R^{10} 是氢或氨基保护基；

R^0 是 C_1-C_4 烷基或 $-CH_2-$ 吡啶基；

R^3 是下列结构的基团：

1) $-C(O)-N^R4R^4$ ，

2)



或

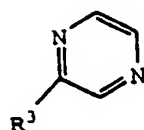
p 是 4 或 5；

每个 R^4 独立地为氢， C_1-C_6 烷基或羟基(C_1-C_4)烷基；

R^5 和 R^6 独立地选自氢，羟基， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基或羟基(C_1-C_4)烷基；

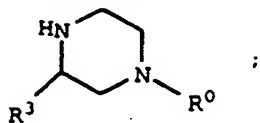
或其药物上可接受的盐。具有式 4 的中间体通常用包括下列步骤的方法制备：

(a)还原下式的化合物：

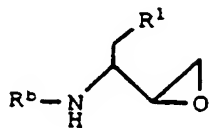


得到哌嗪化合物；

(b)使哌嗪化合物烷基化,得到下式的化合物



(c)在醇溶剂中于大约 20°C—大约 100°C使步骤(b)的哌嗪化合物与下式的环氧化物反应



其中 R^b 是氨基保护基;形成式 4 的化合物,其中 R^{10} 是氨基保护基;和

(d)选择性脱除氨基保护基,形成式 4 化合物,其中 R^{10} 是氢。

下面的制备例和实施例说明本发明的不同方面,但仅限于说明的目的,其意不在限定本发明的范围。

熔点,核磁共振谱,电子冲击质谱,场解析质谱,快原子轰击质谱,红外光谱,紫外光谱,元素分析,高效液相色谱和薄层色谱的缩写分别为 *m. p.*, *NMR*, *EIMS*, *MS(FD)*, *MS(FAB)*, *IR*, *UV*, 分析, *HPLC* 和 *TLC*。此外,所列出的是 *IR* 光谱的最大吸收值,而不是所有观察到的最大吸收值。

关于 *NMR* 谱,使用了下面的缩写:单峰(*s*),双峰(*d*),两个双峰的双重谱线(*dd*),三重峰(*t*),四重峰(*q*),多重峰(*m*),多重峰的双重谱线(*dm*),宽单峰(*br. s*),宽双峰(*br. d*),宽三重峰(*br. t*),和宽多重峰(*br. m*)。*J* 是以赫兹(*Hz*)表示的偶合常数。除非另有注明,*NMR* 数据指所述化合物的游离碱。

NMR 谱是用 *Bruker Corp.* 270 MHz 仪器或 *General Electric* QE-300 MHz 仪器获得的。化学位移以 δ 值(以四甲基硅烷为内标的 ppm)表示。MS(FD)谱是用碳树枝晶体发射体在 *Varian-MAT* 731 分光计上得到的。EIMS 谱是用 CEC 21-110 仪器(得自 *Consolidated Electrodynamics Corporation*)得到的。MS(FAB)谱是用 *VG ZAB-3* 分光计得到的。IR 光谱是用 *Perkin-Elmer* 281 仪器得到的。UV 光谱是用 *Cary* 118 仪器得到的。TLC 是在 *E. Merck* 硅胶板上进行的。熔点是未经校正的。

制备例 1

A. $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[3'-N-(\text{苄氧基羰基})\text{氨基}-2'-\text{羟基}-4'-\text{苯基}]$ 丁基-十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

将 $[1'S-(1'R^*, 1R^*)]-1-[1'-N-(\text{苄氧基羰基})\text{氨基}-2'(\text{苯基})\text{乙基}]$ 环氧乙烷和 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*)]-\text{十氢异喹啉}-3-N-\text{叔丁基甲酰胺}$ 在无水乙醇中的溶液在 80℃ 加热过夜。反应混合物在减压下浓缩至干得到残余物。此残余物用快速色谱(梯度洗脱剂: 10-50% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 6.47g 灰白色泡沫。

产率: 75%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.25-2.05 (m, 2H),
2.20-2.35 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 11H),
2.85-3.10 (m, 3H), 3.24 (br.s, 1H),
3.82 (br.s, 1H), 3.98 (br.s, 1H),
4.99 (br.s, 2H), 5.16-5.18 (m, 1H),
5.80 (br.s, 1H), 7.05-7.38 (m, 10H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512, 1455, 1368, 1232, 1199, 1047 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 536 (M⁺).

B. [3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-苯基]丁基-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

将快速搅拌中的 6.37g(11.91mmol)制备例 A1 的化合物和 1.2g 10% 钨/碳于 200ml 无水乙醇中的悬浮液置于氢气氛下, 大约 48 小时后, 用硅藻土过滤反应混合物, 并在减压下浓缩至干, 得到 5.09g 所需的标题化合物。此化合物不必进一步纯化被使用。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H), 1.40-1.95 (m, 10H), 2.25-2.48 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H), 2.80-3.40 (m, 7H), 3.75-3.90 (m, 1H), 6.19 (br.s, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455, 1367, 1245, 1047 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 402 (M⁺, 100).

制备例 2

A. 2*R*-*N*(苄氧羰基)氨基-3-萘-2-基硫代丙酸

在氮气下, 向 1.28g(8.00mmol)萘-2-硫醇的 30ml 四氢呋喃溶液中缓慢加入 1.77g(8.16mmol)60% 氢化钠。搅拌大约 15 分钟后, 缓慢加入 *N*(苄氧羰基)丝氨酸-β-内酯的 20ml 四氢呋喃溶液。使反应混合物在室温下反应大约 1 小时, 然后减压浓缩, 得

到残余物。将此残余物溶于乙酸乙酯并用 0.5N 硫酸氢钠和饱和盐水溶液相继洗涤。使得到的层分离，有机层用硫酸钠干燥，过滤，然后减压浓缩，得到残余物。此残余物用快速色谱纯化，得到 2.08g 淡黄色固体。

产率：68%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.42-3.61 (br.m, 2H),

5.53-5.76 (br.s, 1H), 4.85-5.08 (br.m,

2H), 5.54-5.76 (br.s, 1H), 7.06-7.97 (m, 12H).

$[\alpha]_{\text{D}} -55.72^\circ$ (c 1.0, MeOH).

IR (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269, 1200, 1060 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 381 (M^+), 381 (100).

分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:

计算: C, 66.12; H, 5.02; N, 3.67;

实测: C, 66.22; H, 5.04; N, 3.86.

B. 3R-1-重氮基-2-氧代-3-N-(苄氧羰基)氨基-4-(苯-2-基硫代)丁烷

在氮气下，通过注射器向 15.38g (40.3mmol) 制备例 2A 的化合物的 230ml 乙酸乙酯冷 (-30°C) 溶液中缓慢加入 5.62ml (40.3mmol) 三乙胺。然后通过注射器向所得溶液中加入 7.84ml (60.5mmol) 氯甲酸异丁酯。在一个单独的烧瓶中，将 10g N(甲基)-N(硝基)-N(亚硝基)-胍小心加到 170ml 二乙醚和 170ml 5N 氢氧化钠溶液的双层混合物中，导致大量气体逸出。当此反应基本完全

时,将有机层从水层倾析到氢氧化钾上并干燥。用等量的二乙醚和氢氧化钠和 30g *N*(甲基)-*N*(硝基)-*N*(亚硝基)-胍重复这一重氮甲烷形成和加入。然后将生成的重氮甲烷反应物加到以上制备的混合酸酐溶液中并使反应混合物冷(-30℃)反应大约 20 分钟。当反应基本上完全(如 *TLC* 所示)时,使用火琢巴斯德吸移管将氮气通入溶液以除去过量的重氮甲烷,然后减压浓缩该溶液,得到残余物。此残余物用快速色谱(洗脱剂:10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液),得到 13.62g 黄色油状物。

产率:83%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.32-3.46 (m, 2H), 4.40-4.67 (m, 1H), 5.00-5.09 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.76 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.86 (m, 12H).

C. 3*R*-1-氟-2-氧代-3-*N*-(苄氧羰基)氨基-4-(萘-2-基硫代)丁烷

将无水盐酸(气体)瞬间(约 2 秒)通入 13.62g(33.59mmol)制备例 2*B* 化合物的 230ml 二乙醚冷(-20℃)溶液中,导致气体逸出。重复此过程,注意不要加入过量盐酸。当反应基本上完全(如 *TLC* 所示)时,减压浓缩溶液,得到残余物。此残余物用快速色谱法(洗脱剂:10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化,得到 12.05g 淡褐色固体。

产率:87%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.41 (dd, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.18 (AB q, $J=41.9$ Hz, $J=15.9$ Hz, 2H), 4.77 (dd, $J=9.3$ Hz, 1H),

5.04 (AB q, $J=12$ Hz, $J=10.4$ Hz, 2H),
5.59 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.24-7.85 (m, 12H).
[α]_D -80.00° (c 1.0, MeOH).
IR (CHCl₃): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230,
1228, 1045 cm⁻¹.
MS(FD): m/e 413 (M^+), 413 (100).
分析: C₂₂H₂₀NO₃SCl:
计算: C, 63.84; H, 4.87; N, 3.38;
实测: C, 64.12; H, 4.95; N, 3.54.

D. [3R-(3R',4S')] -1-氯-2-羟基-3-N-(苄氧羰基)氨基-4-(萘-2-基硫代)丁烷

向 530mg (1.28mmol) 制备例 2C 化合物于 10ml 四氢呋喃和 1ml 水的冷(0°C)溶液中加入 73mg (1.92mmol) 硼氢化钠。当反应基本上完全(如 TLC 所示)时, 用 10ml 饱和氯化铵水溶液和 500 μ l 5N 盐酸溶液将溶液调至 pH3。所得溶液用二氯甲烷萃取两次, 合并有机层, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到残余物。此残余物用径向色谱(洗脱剂: 二氯甲烷)纯化, 得到 212mg 褐色固体。

产率: 40%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.40 (s, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H),
3.97-3.99 (m, 2H), 4.99 (s, 2H),
5.16 (br.s, 1H), 7.21-7.83 (complex, 12H).
MS(FD): m/e 415 (M^+), 415 (100).

$[\alpha]_D -47.67^\circ$ (c 0.86, MeOH).

IR (CHCl₃): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm⁻¹.

分析: C₂₂H₂₂NO₃ClS:

计算: C, 63.53; H, 5.33; N, 3.37;

实测: C, 63.72; H, 5.60; N, 3.64.

E. [(1'R-(1'R',1S'))]-1-[(1'-N-(苄氧羰基)氨基-2'-(萘-2-基硫代)乙基]环氧乙烷

将 31mg(0.55mmol)氢氧化钾的 1ml 乙醇溶液加到 190mg(0.46mmol)制备例 2D 化合物于 6ml 1:2 乙醇/乙酸乙酯溶液的溶液中。当反应基本上完全(如 TLC 所示)时,将反应混合物倒入水/二氯甲烷混合物中。使得到的层分离,有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到残余物。此残余物用径向色谱(洗脱剂: 10% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化,得到 172mg 浅褐色固体。

产率: 99%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.76 (br.s, 2H) 3.01 (br.s, 1H),

3.31 (d, J=5 Hz, 2H), 3.77 (br.s, 1H),

5.05 (s, 2H), 5.22 (d, J=6 Hz, 1H),

7.25-7.85 (complex, 12H).

$[\alpha]_D -125.42^\circ$ (c 0.59, MeOH).

MS(FD): m/e 379 (M⁺), 379 (100).

IR (CHCl₃): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm⁻¹.

分析: C₂₂H₂₁NO₃S:

计算: C, 69.63; H, 5.58; N, 3.69;

实测: C, 69.41; H, 5.53; N, 3.64.

F. $[2S-(2R^*, 2'R^*, 3'S^*)]-1-[2'-羟基-3'-(N-苄氧羰基)氨基-4'-(萘-2-基硫代)丁基]哌啶-2-N-(叔丁基)甲酰胺$

将 0.51g (1.34mmol) 制备例 2E 的化合物和 0.26g (1.41mmol) 制备例 4C 的化合物的 25ml 异丙醇溶液加热到 55°C, 保持大约 48 小时。将所得反应混合物冷却, 然后减压浓缩, 得到粗产物。此粗产物用径向色谱(4mm 板; 洗脱剂: 10% 丙酮的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 104mg 白色泡沫。

产率: 14%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (s, 9H), 1.44-1.82 (m, 6H),
2.19 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.68 (m, 2H),
3.09 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 4.00 (m, 2H),
5.01 (s, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.01 (br.s, 1H),
7.23-7.34 (m, 5H), 7.45 (m, 3H),
7.72-7.83 (m, 4H).

MS(FD): m/e 563 (M^+ , 100).

G. $[2S-(2R^*, 2'S^*, 3'S^*)]-1-[2'-羟基-3'-氨基-4'-(萘-2-基硫代)丁基]哌啶-2-N-(叔丁基)甲酰胺$

使含有 1.05g (0.18mmol) 制备例 2F 化合物的 10ml 30% 氢溴酸/乙酸溶液反应大约 1 小时。将所得反应混合物浓缩, 与甲苯一起共沸三次, 重新溶于含有各 4.5ml 二乙胺和氢氧化铵的甲醇中, 然后减压浓缩, 得到残余物。此残余物用径向色谱(1mm 板; 洗脱

剂：含有1%乙酸的3%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化，得到64mg白色泡沫。

产率：80%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 9H), 1.52-1.73 (m, 6H),
1.84 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H),
2.75-3.04 (m, 5H), 3.17 (m, 1H),
3.41 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 6.22 (br.s,
1H), 7.47 (m, 3H), 7.73-7.82 (m, 4H).
MS(FD): m/e 430 (M^+ , 100).

制备例 3

A. 2S-N-(苄氧羰基)-2-吡咯烷羧酸五氟苯基酯

向30g(0.12mol) 2S-N-(苄氧羰基)-2-吡咯烷羧酸和25.8g(0.14mol)五氟苯酚的450ml四氢呋喃冷(0°C)溶液中一次加入27.7g(0.14mol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDC)，然后加入150ml二氯甲烷。将所得反应混合物温热至室温并反应大约4小时。当反应基本上完全(如TLC所示)时，减压浓缩反应混合物，得到残余物。将残余物溶于500ml乙酸乙酯，相继用水，碳酸钾，1N盐酸和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到固体。将此固体重新溶于己烷，用碳酸钾洗涤，用硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到45.95g所需标题化合物。

产率：92%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.95-2.15 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 1H),
2.35-2.50 (m, 1H), 3.50-3.75 (m, 2H),

4.65-4.75 (m, 1H), 5.02-5.30 (m, 2H),
7.20-7.45 (m, 5H).

B. 2S-N-(苄氧羰基)吡咯烷-2-N-(叔丁基)甲酰胺

向 45.90g (0.111mmol) 制备例 3A 化合物的 100ml 无水二氯甲烷冷(0℃)溶液中缓慢加入 100ml (0.952mmol) 叔丁胺。将所得反应混合物温热至室温并反应大约 1 小时, 然后用 1000ml 二氯甲烷稀释, 相继用 1N 碳酸钾, 1N 盐酸, 1N 碳酸钾和盐水洗涤; 用硫酸钠干燥, 然后用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液插塞过滤, 得到 37.74g 所需化合物, 该化合物不必进一步纯化被使用。

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.95-1.50 (m, 9H), 1.70-2.40 (m, 4H),
3.30-3.60 (m, 2H), 4.10-4.30 (m, 1H),
4.95-5.35 (m, 2H), 5.65 (br.s, 0.5H),
6.55 (br.s, 1H), 7.20-7.50 (m, 5.5H).

C. 2S-吡咯烷-2-N-(叔丁基)甲酰胺

用 500mg 10% 钨/碳和氢气(1 大气压)在 200ml 乙醇中, 基本上如制备例 1B 所详述, 使制备例 3B 的化合物(2.71g, 8.9mmol)去保护。

产率: 1.53g(100%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.60-1.75 (m, 2H),
1.76-1.90 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H),
2.58 (br.s, 1H), 2.80-3.05 (m, 2H),
3.55-3.65 (m, 1H), 7.45 (br.s, 1H).

D. $[2S-(2R^*, 2'S^*, 3'R^*)]-1-[3'-N(\text{苄氧羰基})\text{氨基}-2'-\text{羟基}-4'-\text{苯基丁基}]\text{吡咯烷}-2-N-(\text{叔丁基})\text{甲酰胺}$

将含有 122mg (0.72mmol) 制备例 3C 的化合物和 200mg (0.68mmol) $[1S-(1R^*, 1'R^*)]-1-[(1'-N-(\text{苄氧羰基})\text{氨基}-2'-\text{苯基})\text{乙基}]\text{环氧乙烷}$ 的 10ml 甲醇溶液搅拌过夜。当反应基本上完全(如 TLC 所示)时, 减压浓缩反应混合物。所需化合物用柱色谱(梯度洗脱剂: 2-4% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 232.2mg 透明的非晶形固体。

产率: 55%.

$[\alpha]_D^{25} -56.97^\circ$ ($c=0.27$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 1.55-1.95 (m, 4H),
2.05-2.25 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 1H),
2.65-2.75 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 3H),
3.15-3.30 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H),
3.85-3.95 (m, 1H), 4.86 (br.d, $J=1.1$ Hz,
1H), 5.03 (s, 2H), 6.95 (m, 1H),
7.15-7.40 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 3434, 3031, 2976, 1720, 1664,
1604, 1512, 1455, 1394, 1367, 1343, 1233,
1156, 1107, 1063, 1028, 911 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 468 (M^+ , 100)

E. $[2S-(2R^*, 2'S^*, 3'R^*)]-1-[3'-\text{氨基}-2'-\text{羟基}-4'-\text{苯基丁基}]\text{吡咯烷}-2-N-\text{叔丁基甲酰胺}$

用 67mg 10%钼/碳和氢气(1 大气压)在 15ml 乙醇中,基本上如制备例 1B 所详述,使制备例 3D 的化合物(222mg, 0.47mmol)去保护。所得化合物用柱色谱(洗脱剂:含有 0.75%氢氧化铵的 10%异丙醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到 80mg 灰白色固体。
产率: 51%.

$[\alpha]_D -55.26^\circ$ ($c=0.23$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.80-3.70 (m, 25H), 6.90-7.40 (m, 6H).

IR (CHCl_3): 3692, 3600-3200 (br.), 2975, 1657, 1603, 1522, 1497, 1479, 1455, 1393, 1366, 1232, 1198, 1137, 1049, 882 cm^{-1} .

$\text{MS}(\text{FD})$: m/e 334 (M^+ , 100).

制备例 4

A. 2S-N-(叔丁氧羰基)哌啶-2-羧酸

将 1.64g 碳酸钠的 15ml 水溶液加到 2.0g(15.5mol) 2S-哌啶羧酸的 50ml 二噁烷冷(0°C)溶液中。大约 10 分钟后,将 3.7g(17.0mol)二碳酸二叔丁基酯加到混合物中。使所得反应混合物反应大约 6 小时,浓缩至原体积的 1/4,然后用 1M 硫酸氢钠和乙酸乙酯酸化至 pH2。使所得层分离,有机层用饱和盐水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,得到 2.67g 白色结晶固体。
产率: 75%.

$[\alpha]_D -55.26^\circ$ ($c=0.23$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20-1.80 (m, 15H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.85-3.10 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.70-5.00 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3700-1800 (br.), 3025, 3018, 3011, 2980, 2947, 2865, 1716, 1685, 1449, 1394, 1368, 1280, 1252, 1162, 1147, 1129 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 229 (M⁺, 100).

分析: C₂₇H₃₇N₃O₄

计算: C, 57.63; H, 8.35; N, 6.11;

实测: C, 57.90; H, 8.35; N, 6.19.

B. 2S-N-(叔丁氧羰基)哌啶-2-羧酸五氟苯基酯

向 2.53g(11.03mol) 制备例 4A 的化合物和 2.34g(12.7mol) 五氟苯甲酸的 50ml 四氢呋喃冷(0℃)溶液中加入 2.42g(12.7mol) EDC。将所得反应混合物温热至室温并反应大约 2 小时。减压浓缩混合物, 得到固体。将此固体重新溶于二氟甲烷, 相继用碳酸钾和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 得到 3.85g 透明油状物, 该油状物经放置固化。

产率: 88%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20-1.90 (m, 15H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 1H), 3.90-4.15 (m, 1H), 5.05-5.35 (m, 1H).

C. 2S-N-(叔丁氧羰基)哌啶-2-N-叔丁基甲酰胺

向 3.8g(9.6mmol) 制备例 4B 化合物的 200ml 二氟甲烷冷(0℃)溶液中缓慢加入 2.53ml(24.0mmol)叔丁胺。使反应混合物反应大约 4 小时, 然后减压浓缩, 得到残余物。将此残余物重新溶

于二氯甲烷, 然后相继用 1M 碳酸钾和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后用柱色谱(梯度洗脱剂: 10-20% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 2.52g 白色固体。

产率: 92%.

$[\alpha]_D -41.47^\circ$ ($c=0.506$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10-1.70 (m, 15H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.62 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3600-3300 (br.), 2978, 2945, 2869, 1677, 1512, 1455, 1413, 1394, 1367, 1317, 1280, 1255, 1162, 1144, 1127, 1078, 1042, 868 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 284 (M^+ , 100).

分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$:

计算: C, 63.35; H, 9.92; N, 9.85;

实测: C, 63.10; H, 9.66; N, 9.92.

D. 2S-哌啶-2-N-叔丁基甲酰胺

将含有 1.0g (3.5mol) 制备例 4C 的化合物和 3.5ml 三氟乙酸的 25ml 二氯甲烷溶液在室温下搅拌大约 2 小时。将反应混合物浓缩并与甲苯共沸一次。然后, 将所得反应混合物分配于二氯甲烷和碳酸氢钠之间。将所得层分离, 有机层用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩至干, 得到 641mg 标题化合物。

产率: 99%.

$[\alpha]_D -22.45^\circ$ ($c=0.95$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20-1.50 (m, 12H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H),

1.90-2.00 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H),

2.98-3.10 (m, 2H), 6.63 (br.s, 1H).

IR (CHCl₃): 3363, 3002, 2969, 2940, 2860, 1738, 1660, 1522, 1480, 1455, 1398, 1367, 1324, 1295, 1230, 1129, 1110, 852 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 184 (M⁺, 100).

E. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-N-[3'-(叔苄氧羰基)氨基-2'-羟基-4'-苯基]丁基哌啶-2-N-叔丁基甲酰胺

将含有 195mg (1.06mmol) 制备例 4D 的化合物和 300mg (1.01mmol) [1S-(1R*, 1'R*)]-1-[(1'-N-(苄氧羰基)氨基-2'-苯基)乙基]环氧乙烷的 10ml 异丙醇溶液在 55℃ 下搅拌大约 48 小时。当反应基本上完全(如 TLC 所示)时, 减压浓缩反应混合物。所需化合物用柱色谱(梯度洗脱剂: 1-5% 异丙醇的二氯甲烷溶液)纯化。

产率: 395mg (81%).

[α]_D -55.64° (c=0.22, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (s, 9H), 1.45-1.90 (m, 6H),

2.25-2.50 (m, 2H), 2.70-3.20 (m, 5H),

3.30-3.40 (m, 1H), 3.75-4.05 (m, 2H),

4.95-5.10 (m, 3H), 6.15 (br.s, 1H),

7.18-7.40 (m, 10H).

IR (CHCl₃): 3700-3100 (br.), 3623, 3021, 2976, 1668, 1603, 1511, 1456, 1313, 1047, 878 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 482 (M⁺, 100).

F. $[(2S-(2R^*, 2'S^*, 3'R^*))]-N-[3'-\text{氨基}-2'-\text{羟基}-4'-\text{苯基}]$ 丁基哌啶-2-*N*-叔丁基甲酰胺

用 110mg 10% 钨/碳和氢气在 20ml 乙醇中,基本上如制备例 1B 所详述,使制备例 4E 的化合物(371mg, 0.77mmol)去保护,得到 260mg 白色泡沫。

产率: 97%.

$[\alpha]_D -64.92^\circ$ ($c=0.39$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (s, 9H), 1.45-1.90 (m, 6H),
2.25-2.35 (m, 1H), 2.50-2.90 (m, 5H),
3.00-3.40 (m, 3H), 3.85-3.98 (m, 1H),
6.29 (s, 1H), 7.15-7.38 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3693, 3650-3100 (br.), 2943, 2862, 1671, 1603,
1517, 1497, 1455, 1394, 1367, 1233, 1185,
1049, 887 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 348 (M^+ , 100).

制备例 5

A. 哌嗪-2-*N*-(叔丁基)甲酰胺

向 50g(0.403mol)哌嗪-2-羧酸的 600ml 四氢呋喃和 100ml 二甲基甲酰胺的浆液中加入 65.9g(0.407mol)羰基二咪唑。在 50℃ 使所得反应混合物反应直到气体逸出停止。反应混合物冷却后,缓慢加入 73.5g(1.00mol)叔丁胺。使反应混合物反应大约 30 分钟,减压浓缩,重新溶于 500ml 二氯甲烷,然后相继用水,盐酸

(pH2), 饱和碳酸氢钠, 水, 1M 氢氧化钾和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 68.5g 白色固体。

产率: 95%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51 (s, 9H), 7.73 (br.s, 1H),
8.49 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.38 (s, 1H).

B. (+/-)-咪唑-2-N-(叔丁基)甲酰胺

在 40°C 和氢气氛 (60psi) 下将 68.5g (0.382mol) 制备例 5A 的化合物, 70g (0.308mol) 氧化铂在 186ml 乙醇中的混合物加热过夜。将所得粗产物过滤并浓缩滤液, 得到 65g 白色固体。

产率: 95%.

C. (+/-)-4-(吡啶-3'-基甲基)咪唑-2-N-(叔丁基)甲酰胺

向 5.0g (0.027mol) 制备例 5B 的化合物的 160ml 水和乙腈 1:1 混合物中的溶液中加入 18.65g (0.135mol) 碳酸钾。在加入 4.43g (0.027mol) 3-氟甲基吡啶盐酸盐的过程中强烈搅拌所得混合物, 然后使之反应过夜。减压浓缩所得反应混合物, 在 20% 异丙醇的氯仿溶液中浆化, 相继用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到残余物。此残余物用快速色谱法 (洗脱剂: 5% 甲醇的含有 1% 氢氧化铵的二氟甲烷溶液) 纯化, 得到 1.34g 透明的黄色油状物。

产率: 18%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10 (s, 9H), 1.89-2.01 (m, 2H),
2.35 (m, 1H), 2.57-2.74 (m, 4H),

3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 2H),

6.71 (br.s, 1H), 7.03 (m, 1H),

7.44 (m, 1H) 8.26 (m, 2H).

IR (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521,
1479, 1456, 1427, 1393, 1366, 1324, 1139,
1047, 839 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 276 (M^+ , 100).

D. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] - 1 - [2'-羟基-3'-(N-苄氧羰基)氨基-4'-苯基丁基] - 4 - (吡啶-3''-基甲基)哌嗪-2-N-(叔丁基)甲酰胺

将含有 0.377g (1.27mmol) [1S-(1R', 1'R')] - 1 - [(1'-N-(苄氧羰基)氨基-2'-苯基)乙基]环氧乙烷和 0.350g (1.27mmol) 制备例 5C 化合物的 12ml 异丙醇溶液在 45°C 反应大约 48 小时。将反应混合物冷却, 然后减压浓缩, 得到粗产物。此粗产物用径向色谱 (6mm 板; 梯度洗脱剂: 5-10% 异丙醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 120mg 异构体 A 和 68mg 异构体 B。

总产率: 26%.

异构体 A:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.26-2.89 (m, 13H),

3.29 (m, 1H), 3.45 (s, 2H),

3.79-3.95 (m, 3H), 4.73 (br.s, 1H),

4.97 (br.s, 2H), 5.20 (m, 1H),

7.14-7.29 (m, 6H) 7.57 (m, 1H),

7.82 (br.s, 1H), 8.53 (m, 2H).
 IR (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604,
 1579, 1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231,
 1149, 1029, 909 cm^{-1} .
 MS(FD): m/e 573 (M^+ , 100).

E. [2S-(2R', 2'S', 3'R')] - 1 - [2'-羟基-3'-氨基-4'-
 苯基]丁基-4-(吡啶-3''-基甲基)哌嗪-2-N-(叔丁基)甲酰胺

在 1.5ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液中将含有 0.062g (0.11mmol) 制备例 5D 的化合物(异构体 A) 的溶液搅拌大约 90 分钟。将所得混合物浓缩, 与甲苯共沸三次, 重新溶于含有各 1ml 二乙胺和氢氧化铵的甲醇中, 然后减压浓缩, 得到残余物。此残余物用径向色谱(2mm 板; 梯度洗脱剂: 15-25% 甲醇的含有 1% 氢氧化铵的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 13mg 白色固体。

产率: 28%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.36-3.21 (m, 15H),
 3.47 (d, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.19-7.30
 (m, 6H) 7.57 (m, 2H), 8.52 (m, 2H).
 MS(FD): m/e 440 (M^+ , 100).

制备例 6

A. [2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [3'-N-(苄氧羰基)氨基-
 2'-羟基-4'-苯硫基丁基]-4-(吡啶-3''-基甲基)哌嗪-2-N-叔丁基甲酰胺(异构体 B)

将 596mg (1.81mmol) $[(1S-(1R^*,1'S^*))]-1-[(1'-N-(\text{苄氧羰基})\text{氨基}-2'-(\text{苯硫基})\text{乙基})\text{环氧乙烷}]$ 和 500mg (1.81mmol) 制备例 5C 化合物的 15ml 异丙醇溶液在 43℃ 加热大约 48 小时。用 TLC (10% 异丙醇的含有 1% 氢氧化铵的二氟甲烷溶液; 异构体 A $R_f=0.7$; 异构体 B $R_f=0.6$) 监测反应。当反应基本上完全时, 减压浓缩反应混合物, 得到残余物。此残余物用径向色谱 (6mm 板; 梯度洗脱剂: 5-15% 异丙醇的含有 1% 氢氧化铵的二氟甲烷溶液) 纯化, 得到 200mg 异构体 A 浅褐色泡沫和 119mg 灰色泡沫 (异构体 B)。

异构体 A:

产率: 18%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (s, 9H), 2.25-2.62 (m, 7H),
2.78-2.95 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H),
3.10-3.25 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H),
3.72-3.85 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H),
5.05 (s, 2H), 7.01 (br.s, 1H), 7.10-7.40
(m, 11H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M^+ , 100).

分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$:

计算: C, 65.42; H, 7.15; N, 11.56;

实测: C, 65.38; H, 7.27; N, 11.36.

异构体 B:

产率: 11%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 2.25-2.85 (m, 8H),
3.20-3.32 (m, 3H), 3.47 (s, 2H),
3.78-3.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H),
5.30-5.38 (m, 1H), 7.10-7.42 (m, 12H),
7.55-7.65 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M), 497 (100).

分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$:

计算: 606.3114;

实测: 606.3141.

B. [2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1-[2'-羟基-3'-氨基-4'-
苯硫基丁基]-4-(吡啶-3''-基甲基)哌嗪-2-N-叔丁基甲酰胺

将 110mg (0.18mmol) 得自制备例 6A 的异构体 B 的 5ml 30% 氢溴酸/乙酸溶液在室温下搅拌大约 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 得到残余物。将此残余物重新溶于 4ml 氢氧化铵。用每份 10ml 的 10% 异丙醇的氯仿溶液萃取所得溶液四次。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。此残余物用径向色谱 (2mm 板; 梯度洗脱剂: 10-30% 甲醇的含有 1% 氢氧化铵的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 65mg 浅黄色泡沫。

产率: 72%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (s, 9H), 2.25-2.78 (m, 7H),
3.00-3.32 (m, 4H), 3.47 (s, 2H),
3.60-3.75 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H),
6.90-7.65 (m, 9H), 8.40-8.60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 473 (M^+ , 100).

制备例 7

A. $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[3'-N-(\text{苄氧羰基})\text{氨基}-2'-\text{羟基}-4'-(\text{萘}-2\text{-基硫代})]\text{丁基}-10\text{氢异喹啉}-3-N-(\text{叔丁基})\text{甲酰胺}$

制备含有 165mg (0.40mmol) 制备例 2E 的中间体和 94mg (0.43mmol) 3-(1-N(叔丁基)氨基-1-氧代甲基)七氢-(2H)-异喹啉的 5ml 乙醇溶液。使所得反应混合物在 80℃ 反应大约 19 小时。然后使溶液冷却至室温并减压浓缩, 得到残余物。此残余物用径向色谱(洗脱剂: 10% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 103mg 灰白色泡沫。

产率: 42%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.10-1.73 (m, 20H), 2.13-2.31 (m, 2H),
2.44-2.53 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H),
2.86-2.97 (m, 1H), 3.52 (br.s, 2H),
4.02 (br.s, 2H), 4.98 (s, 2H),
5.65 (s, 1H), 5.94 (s, 1H),
7.25-7.83 (complex, 13H).

MS (FD): m/e 629 (M^+), 138 (100).

$[\alpha]_D$ -92.45° (c 1.06, MeOH).

IR (CHCl_3): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455,
1047 cm^{-1} .

分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:

计算: C, 69.98; H, 7.67; N, 6.80;

实测: C, 69.86; H, 7.78; N, 6.58.

B. [3S-(3R',4aR',8aR',2'S',3'S')] - 2 - [3'-氨基-2'-羟基-4'-(萘-2-基硫代)]丁基十氢异喹啉-3-N-(叔丁基)甲酰胺

制备含有 50mg(0.081mmol)制备例 7A 的中间体和 1ml 38% 氢溴酸水溶液的乙酸溶液。使所得反应混合物在室温下反应大约 1 小时,然后减压浓缩,得到残余物。此残余物用甲苯浆化,然后减压浓缩,得到 61mg 所需的标题中间体。此化合物不必经过实施例 9 的纯化以粗产物形式使用。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.14 (s, 1H), 1.17-2.07 (complex, 15H), 2.66-2.87 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.75 (d, J=12 Hz, 1H), 3.85 (d, J=6 Hz, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.39-7.90 (complex, 7H).

MS (FD): 483 (M^+), 483 (100).

制备例 8

A. 2R-2-N(苄氧羰基)氨基-3-苯硫基丙酸

基本上按照步骤 2A 中所详述的方法制备所需的标题中间体,用 13.1ml(127mmol)硫代苯酚,4.6g(117mmol)60%氢氧化钠溶液和 25.6g(116mmol) L-N(苄氧羰基)-丝氨酸- β -内酯在 450ml 四氢呋喃中得到残余物。此残余物用快速色谱(梯度洗脱剂:0-2%乙酸的 4:1 二氟甲烷/乙酸乙酯混合物的溶液)纯化,得到 27.

9g 白色固体。

产率: 72%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55-7.18 (m, 10H),

5.55 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H),

4.73-4.60 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 2H).

IR (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 332, 288, 271, 181.

分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$:

计算: C, 61.61; H, 5.17; N, 4.23;

实测: C, 61.69; H, 5.22; N, 4.47.

B. 3S-1-重氮基-2-氧代-3-N-(苄氧羰基)氨基-4-苯硫基丁烷

基本上按照步骤 2B 中所详述的方法, 制备所需的标题化合物, 用 2.1g(37mmol)制备例 8A 的化合物, 5.09ml(37mmol)三乙胺, 7.13ml(55mmol)氯甲酸异丁酯, 146mmol 重氮甲烷溶液得到残余物,。如制备例 2B 所述, 用 100ml 二乙醚, 150ml 5N 氢氧化钠溶液和 21g(146mmol) N (甲基)- N (硝基)- N (亚硝基)-胍制备重氮甲烷溶液。此残余物用快速色谱(梯度洗脱剂: 0-5% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化, 得到黄色油状物。

产率: 73%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.19 (m, 10H),

5.62 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.47 (br.s, 1H),

5.11 (s, 2H), 4.50-4.32 (m, 1H),

3.33 (d, $J=6$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 356, 328, 242.

C. 3*R*-1-氯-2-氧代-3-*N*-(苄氧羰基)氨基-4-苯硫基丁烷

基本上按照步骤 2C 中所详述的方法制备所需的标题化合物, 用 22.3g(63mmol)制备例 8B 的化合物和少量盐酸(气体)在 400ml 二乙醚中得到 21g 白色固体。此固体不必进一步纯化被使用。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.50-7.15 (m, 10H), 5.56 (dd, $J=2, 6.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.78-4.67 (m, 1H),

4.20 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=15.9$

Hz, 1H), 3.48-3.23 (m, 2H).

IR (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 363 (M^+).

分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SCl}$:

计算: C, 59.42; H, 4.99; N, 3.85;

实测: C, 59.57; H, 5.09; N, 4.13.

D. [2*S*-(2*R*', 3*S*')]-1-氯-2-羟基-3-*N*-(苄氧羰基)氨基-4-苯硫基丁烷

基本上按照步骤 2D 中所详述的方法制备所需的标题化合物, 用 21g(58mmol)制备例 8C 的化合物和 2.4g(63mmol)硼氢化钠在 300ml 四氢呋喃中得到残余物。此残余物先用快速色谱(梯度洗脱剂: 0-2% 甲醇的二氯甲烷溶液), 再用快速色谱(梯度洗脱剂: 0

—2%乙酸乙酯的氯仿溶液)纯化,然后在-78℃用二氯甲烷重结晶,得到8.3g标题化合物。

产率: 39%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.47-7.19 (m, 10H), 5.22-5.03 (m, 1H),
5.09 (s, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H),
3.75-3.58 (m, 2H), 3.32 (d, $J=4$ Hz, 2H).

IR (KBr): 3321, 2951, 1688, 1542, 1246, 738 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 366 (M^+), 119.

分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$:

计算: C, 59.09; H, 5.51; N, 3.83;

实测: C, 59.03; H, 5.50; N, 3.96.

E. [(1'*R*-(1'*R'*, 1*S'*))-1-[(1'-N-(苄氧羰基)氨基-2'-苯硫基]乙基环氧乙烷

基本上按照步骤2E中所详述的方法制备所需的标题化合物,用8.3g(23mmol)制备例8D的化合物,1.4g(25mmol)氢氧化钾在400ml乙醇中得到残余物。此残余物用快速色谱(梯度洗脱剂: 0—2%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化,得到6.4g白色固体。

产率: 85%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.45-7.15 (m, 10 H), 5.12 (s, 1H),
5.08 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 1H),
3.21 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2.99 (m, 1H),
2.77 (m, 2H).

IR (KBr): 3303, 3067, 1694, 1538, 1257, 741 cm^{-1} .

MS (FD) m/e 329.

分析: $C_{32}H_{45}N_3O_4S$:

计算: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25;

实测: C, 65.48; H, 5.82; N, 4.29.

F. $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[3'-N-(\text{苄氧羰基})\text{氨基}-2'-\text{羟基}-4'-(\text{苯基})\text{硫代}]\text{丁基}-10\text{氢异喹啉}-3-N\text{-叔丁基甲酰胺}$

基本上按照步骤 2F 中所详述的方法制备所需的标题化合物, 用 6.3g (19mmol) 制备例 8E 的化合物, 5g (21mmol) $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*)]-10\text{氢异喹啉}-3-N\text{-叔丁基甲酰胺}$ 在 300ml 乙醇中得到残余物。此残余物用快速色谱(梯度洗脱剂: 0-20% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 4.3g 白色固体。

产率: 40%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.41-7.11 (m, 10H), 5.90 (d, $J=5$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.05 (d, $J=4$ Hz, 2H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.40 (d, $J=6$, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.78-1.10 (m, 7H), 1.29 (s, 9H).

IR(KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246, 738, 694 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 568 (M^+), 467.

分析: $C_{32}H_{45}N_3O_4S$:

计算: C, 67.69; H, 7.99; N, 7.40;

实测: C, 67.64; H, 8.20; N, 7.45.

G. [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-(苯基)硫代]丁基-L-异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照步骤 2G 中所详述的方法, 用 1g (1.8mmol) 制备例 8F 的化合物和 40ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液制备所需的标题化合物。不同的是将粗产物溶于 30ml 甲醇。向所得溶液中加入 2ml 二乙胺和 2ml 浓氢氧化铵, 然后减压浓缩混合物, 得到残余物。将此残余物重新溶于水和乙酸乙酯。使所得层分离, 相继用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩至干, 得到残余物。此残余物用快速色谱(梯度洗脱剂: 0-10% 甲醇的氯仿溶液(每 1000ml 氯仿中含有三滴氢氧化铵))纯化, 得到 0.54g 白色泡沫。

产率: 71%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.41-7.16 (m, 5H), 6.07 (s, 1H),
3.78-3.70 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H),
3.03-2.84 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H),
2.00-1.05 (m, 12H), 1.33 (s, 9H).

IR (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737,
691 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 434 (M^+), 293.

制备例 9

A. 3-甲氧基-N-苯基苯甲酰胺

将 13.4ml (147mmol) 苯胺的 30.7ml 三乙胺溶液缓慢加到含有 25.1g (147mmol) 3-甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液中。使所得反应混合物反应大约 30 分钟，然后用 1N 碳酸氢钠稀释。分离得到的层，有机层相继用水，1M 氢氧化钠和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到 31.6g 灰白色固体。

产率：95%。

B. 3-甲氧基-2-甲基-N-苯基苯甲酰胺

向 4.54g (20mmol) 制备例 9A 化合物和 5.11g (44mmol) TME-DA 的 70ml 无水四氢呋喃冷 (-70℃) 溶液中加入 26.9ml 1.56M 正丁基锂的己烷溶液。将所得反应混合物温热至 -15℃，搅拌大约 45 分钟，得到黄色浆液。将浆液再冷却至 -70℃，加入 2.89g (20mmol) 甲基碘，导致形成白色沉淀。反应混合物在室温下搅拌过夜，用饱和氯化铵淬灭并用二乙醚稀释。分离得到的层，有机层相继用饱和氯化铵，水，饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。有机萃取物用硫酸钠干燥并浓缩，得到白色固体，用 2:1 乙酸乙酯/己烷溶液重结晶进行纯化，得到 4.00g 针晶。

产率：99%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
3.89 (s, 1H), 6.90-7.70 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597,
1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264,
1240, 1178, 1083, 1069 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 241 (M^+ , 100).

分析: $C_{15}H_{15}NO_2$:

计算: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80;

实测: C, 74.65; H, 6.29; N, 5.82.

C. 3-羟基-2-甲基苯甲酸

将 1.21g (5.00mmol) 制备例 9B 的化合物, 35ml 5N 盐酸和 20ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液混合物回流加热 24 小时。冷却后, 用 100ml 乙酸乙酯和 100ml 水稀释反应混合物。分离得到的层, 有机层用水洗涤一次, 然后用 0.5N 氢氧化钠碱化至 pH11。分离所得层, 用 5N 盐酸重新酸化水层至 pH1。然后用乙酸乙酯从此水层中萃取所需化合物。乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到残余物, 用己烷两次浓缩后得到 750mg 白色固体。产率: 98%.

1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.69$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.37$ Hz, 1H), 9.55 (br.s, 1H).

IR ($CHCl_3$): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588, 1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075, 1038, 920, 892, 854, 816 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 152 (M^+ , 100).

分析: $C_8H_8O_3$:

计算: C, 63.15; H, 5.30;

实测: C, 63.18; H, 5.21.

另外,通过少量分次加入 22.6g(0.33mol)亚硝酸钠至冷却的 (-10℃)45g(0.30mol)3-氨基-2-甲基苯甲酸和 106g(58ml; 1.08mol)浓硫酸的 400ml 水溶液中,同时使温度维持在 7℃以下制备所需的标题化合物。将所得反应混合物在-10℃搅拌大约 30 分钟,倒入 240ml 浓硫酸的 1.2l 水溶液中,然后缓慢加热至 80℃(在 40-60℃之间发生重气体逸出)。当气体逸出停止时,将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(600ml)萃取标题化合物 5 次。将合并的有机相与 500ml 饱和碳酸钠水溶液合并。分离所得层,用浓盐酸将水层酸化至 pH2。然后用乙酸乙酯(500ml)萃取标题化合物,合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,得到粗产物。此粗产物用乙酸乙酯/氯仿混合物两次重结晶进行纯化,得到 23.2g 浅桔黄色粉末。

产率: 52%.

制备例 10

A. 2-乙基-3-甲氧基-N-苯基苯甲酰胺

基本上按照制备例 9B 中所详述的方法,用 13.5ml(21mmol) 1.56M 正丁基锂, 2.27g(10.0mmol)制备例 9A 的化合物, 2.56g(22.0mmol) TMEDA 和 1.56g(10.0mmol)乙基碘在 50ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用乙酸乙酯/己烷 3:1 溶液重结晶进行纯化,得到 1.57g 针晶。

产率: 62%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.81 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.45 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.95$ Hz,

1H).

MS(FD): m/e 255 (M⁺, 100).

分析: C₁₆H₁₇NO₂:

计算: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49;

实测: C, 75.39; H, 6.72; N, 5.43.

B. 2-乙基-3-羟基苯甲酸

将含有 180mg (0.71mmol) 制备例 10A 的化合物, 3ml 5N 盐酸和 3ml 30% 氢溴酸/乙酸溶液的溶液在密封试管中于 155℃ 加热 20 小时。冷却后, 用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。分离得到的层, 有机层用水萃取一次, 然后用 0.5N 氢氧化钠碱化至 pH11。分离所得层, 用 5N 盐酸重新酸化水层至 pH1。然后用乙酸乙酯从此水层中萃取所需化合物。乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到 103mg 淡红色固体。

产率: 88%.

¹H NMR (acetone-d₆): δ 1.16 (t, J=7.4 Hz, 3H), 2.98 (q, J=7.4 Hz, 2H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 8.48 (br.s, 1H).

MS(FD): m/e 166 (M⁺, 100).

制备例 11

A. 2-氟-3-甲氧基-N-苯基苯甲酰胺

基本上按照制备例 9B 中所详述的方法, 通过将 3.15g (10.0mmol) *N*-氟苯磺酰亚胺的 5ml 四氢呋喃溶液加到含有 13.5ml (21.0mmol) 1.56M 正丁基锂, 2.27g (10.0mmol) 制备例 9A 的化合物和 2.56g (22.0mmol) TMEDA 的 50ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用乙酸乙酯/己烷 2:1 溶液重结晶两次, 然后用径向色谱 (6mm 板, 洗脱剂: 0.5% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液) 进一步纯化, 得到 540mg 灰白色固体。

产率: 22%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.94 (s, 3H), 7.05-7.80 (m, 8H),
8.35-8.50 (m, 1H).

MS (FD): m/e 245 (M^+ , 100).

B. 2-氟-3-羟基苯甲酸

基本上按照制备例 9C 中所详述的方法, 用 255mg (1.02mmol) 制备例 11A 的化合物, 3ml 5N 盐酸和 5ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液的溶液制备标题化合物, 得到 134mg 白色固体。

产率: 86%.

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6): δ 7.05-7.50 (m, 5H).

MS (FD): m/e 156 (M^+ , 100).

制备例 12

A. 4-*N*-(苯基)氨基甲酰基吡啶

将 22.8ml(250mmol)苯胺的 104.5ml(750mmol)三乙胺溶液缓慢加到 44.5g(250mmol)4-氯甲酰吡啶鎓盐酸盐的 500ml 氯仿溶液中。将所得反应混合物搅拌过夜,然后回流 2 小时。冷却后,用 600ml 水稀释反应混合物,导致沉淀的生成。将 200ml 异丙醇加到混合物中,然后分离得到的层,有机层相继用 0.1*N* 氢氧化钠,水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后在 70℃减压浓缩,得到带有褐色的白色固体。该固体用 200ml 乙酸乙酯洗涤,得到 38.9g 所需的标题化合物。

产率: 78%.

B. 4-*N*-(苯基)氨基甲酰基吡啶 *N*-氧化物

在鼓风屏后面向 19.8g(100mmol)制备例 12A 化合物的 60ml 冰醋酸热(80—90℃)溶液中缓慢加入 51ml 过氧化氢。使所得反应混合物在 90℃反应大约 4 小时,冷却至室温,用大约 60ml 异丙醇和氯仿的混合物稀释,然后碱化至 *pH*12。分离得到的层,合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到淡黄色固体。此固体用 250ml 二氯甲烷研制并浓缩至干,得到 15.95g 灰白色固体。

产率: 75%.

C. 2-氯-4-*N*-(苯基)氨基甲酰基吡啶

向 20.2g(97.0mmol)五氯化磷的 27ml(289mmol)磷酰氯溶液中加入 14.4g(67.2mmol)制备例 12B 的化合物。将所得反应混合物缓慢加热至 130℃并反应大约 40 分钟。使反应混合物冷却至室温,然后减压浓缩,得到残余物。将此残余物重新溶于 80ml 水中,然后用 80ml 碳酸钾水溶液稀释,导致黄色沉淀的生成。过滤分离

沉淀物，溶于 250ml 热乙醇中，然后热过滤，得到暗黄色溶液。将此溶液减压浓缩至大约 160ml，再次热过滤后，加入 50—60ml 水。使所得溶液冷却，经重结晶分离所需化合物，得到 8.0g 淡黄色和白色针晶。

产率：51%。

D. 2-甲氧基-4-N-(苯基)氨基甲酰基吡啶

向 4.09g (18.0mmol) 制备例 12C 化合物的 30ml 甲醇浆液中加入 2.92g (42.0mmol) 甲醇钠。将所得反应混合物回流大约 48 小时，冷却并减压浓缩，得到固体。此固体用水洗涤并用冷苯研制，得到 1.8g 固体。该固体的分析表明反应不完全，因此将另外 10.01g (144mmol) 甲醇钠加到该固体的甲醇溶液中。将所得反应混合物在甲醇中回流 15 小时并同样进行处理，得到 300mg 固体。此固体用柱色谱 (2mm 板；洗脱剂：40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，然后用热己烷重结晶，得到 140mg 所需化合物。

产率：3%。

E. 2-甲氧基-3-甲基-4-N-(苯基)氨基甲酰基吡啶

基本上按照制备例 9B 中所详述的方法，用 260mg (1.17mmol) 制备例 12D 的化合物，404ml (2.68mmol) TMEDA，1.78ml (2.68mmol) 正丁基锂和 329ml (5.61mmol) 甲基碘在 2ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (2mm 板；洗脱剂：40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，然后用热己烷重结晶，得到 140mg 所需标题化合物。

F. 3-甲基-2-吡啶酮-4-羧酸

将 150mg (0.598mmol) 制备例 12E 标题化合物的 4ml 5N 盐酸

(含水)浆液回流大约5小时。冷却后，减压浓缩反应混合物，得到黄色油状物。将此油状物溶于15ml水中，用氢氧化钾将所得溶液调至pH8，然后用10ml甲苯稀释。分离得到的层，用5N盐酸溶液酸化水层至pH3.5，然后减压浓缩，得到黄色固体。将此固体在2ml热乙醇中浆化并通过棉塞过滤。减压浓缩滤液至干，得到130mg固体。用5ml热的10%乙酸的乙酸乙酯溶液洗涤此固体，得到17mg固体，然后在乙醇中结晶，得到6.8mg所需标题化合物。

产率：6%。

制备例 13

2,6-二氟-3-羟基苯甲酸

在氮气氛围下，将氟气(20g; 282mmol)缓慢通入20g(145mmol)3-羟基苯甲酸的100ml甲醇冷(-70℃)溶液中，导致温度升至约-5℃。使反应混合物重新冷却并在大约30分钟后，用氮气清洗氟气。使反应混合物升至室温并用100ml水稀释。经重结晶分离所需标题化合物，得到白色固体。此固体用90ml水重结晶，再用250ml含有10ml丙酮的苯重结晶进行纯化，得到4.8g所需的标题化合物。

产率: 16%

制备例 14

2-氟-3-羟基苯甲酸

在氮气氛下, 将氟气 (10.3g; 147mmol) 缓慢通入 20g (145mmol) 3-羟基苯甲酸的 100ml 甲醇冷溶液中, 同时使温度维持在 -60℃ 以下。在大约 30 分钟后, 用氮气清洗氟气。使反应混合物升至室温并用 100ml 水稀释。经重结晶分离所需标题化合物, 得到白色固体。此固体用 50ml 水重结晶, 再用 130ml 含有 10ml 丙酮的苯重结晶进行纯化, 得到所需的标题化合物。

产率: 16%

制备例 15

A. 2-甲基-3-甲氧基苯甲酸甲酯

将 306mg (2.00mmol) 制备例 9C 的化合物, 1.06ml (20.0mmol) 甲基碘和 1.38g (10.0mmol) 碳酸钾的 8ml 丙酮浆液回流大约 3 小时。由于反应不完全, 将另外 2ml (37.7mmol) 甲基碘, 2g (14.5mmol) 碳酸钾和 10ml 丙酮加到反应混合物中。回流混合物大约 16 小时后, 过滤混合物。然后减压浓缩滤液, 得到残余物。将此残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤, 然后减压浓缩至干, 得到 188mg 所需产物, 产率为 88%。

B. 2-甲基-3-甲氧基苯甲酸

将 116mg (4.86mmol) 氢氧化锂的 1ml 水溶液加到 175mg (0.97mmol) 制备例 9A 化合物的 3ml 四氢呋喃溶液中。快速搅拌所得反应混合物。当反应基本上完全 (如 TLC 所示) 时, 减压浓缩反应混合物, 得到残余物。用 10ml 己烷, 25ml 水和 3ml 1N 氢氧化钠重

新溶解该残余物。分离得到的层，水层用乙酸乙酯稀释，然后用1M 盐酸酸化至 pH1。分离得到的层，乙酸乙酯层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩至干，得到 73mg 所需的标题化合物。

制备例 16

A. 2-丁基-3-甲氧基-N-苯基苯甲酰胺

基本上按照制备例 9B 中所详述的方法，用 11.95ml 1.51M 正丁基锂的己烷溶液 (18.04mmol)，1.95g (8.95mmol) 制备例 9A 的化合物，2.19g (18.89mmol) TMEDA 和 1.60g (9.45mmol) 甲基碘在 30ml 无水四氢呋喃中制备所需的标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (4mm 板；洗脱剂：15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，得到 83mg 透明的无色油状物。

产率：3.5%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (t, $J=7.27$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.92 (d, $J=7.98$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.36$ Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.59 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3691, 3619, 3424, 3024, 3010, 2963, 2874, 1679, 1602, 1580, 1517, 1459, 1437, 1315, 1265, 1177, 1055, 877 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 283 (M^+ , 100).

B. 2-丁基-3-羟基苯甲酸

基本上按照制备例 10B 中所详述的方法制备所需的标题化合物, 用 80mg(0.28mmol)制备例 16A 化合物的 2ml5N 盐酸溶液和 2ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液, 得到 44mg 粗产物, 该粗产物不必进一步纯化被使用。

产率: 60% ($^1\text{H NMR}$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.96 (t, $J=8.09$ Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.77$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=6.85$ Hz, 1H).

制备例 17

A. 3-甲氧基-2-丙基-N-苯基苯甲酰胺

基本上按照制备例 9B 中所详述的方法制备所需的标题化合物, 用 2.5g(11.0mmol)制备例 9A 的化合物, 2.81g(24.2mmol) TMEDA, 15.23ml(23.13mmol)正丁基锂和 1.33g(11.0mmol)烯丙基溴在 30ml 四氢呋喃中, 得到 2.5g 粗产物。在 0.5g 10% 钨/碳存在下, 将此粗产物溶于 30ml 无水乙醇中, 在氢气氛下使所得混合物反应大约 12 小时。然后用硅藻土过滤混合物, 减压浓缩滤液, 得到桔黄色油状物。此油状物用径向色谱(6mm 板; 洗脱剂: 10% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 438mg 白色泡沫。

产率: 15%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.92 (d, $J=8.06$ Hz, 1H),

7.00 (d, $J=7.39$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H),
7.34 (t, 2H), 7.59 (d, 2H),
7.69 (br.s, 1H).

B. 3-羟基-2-丙基苯甲酸

基本上按照制备例 10B 中所详述的方法制备所需的标题化合物。用 438mg(1.62mmol)制备例 17A 化合物的 7ml 5N 盐酸溶液和 7ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液, 得到褐色固体。此固体用热甲苯重结晶进行纯化, 得到 84mg 褐色固体。

产率: 29%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.01 (t, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.63 (m, 2H),
2.98 (m, 2H), 6.98 (d, $J=7.97$ Hz, 1H),
7.14 (t, $J=7.86$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.28$
Hz, 1H).

IR (KBr): 3383, 3047, 2962, 2872, 2641, 1698, 1458, 1412,
1341, 1296, 1278, 1223, 1174, 1086, 929, 815,
752 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 180 (M^+ , 100).

制备例 18

A. 2-异丙基-3-甲氧基苄晴

向 2.76g(0.115mol) 镁的 75ml 二乙醚混合物中缓慢加入 24.31g(0.143mol) 异丙基碘。使所得反应混合物进行反应直到消耗掉所有的镁为止。然后, 用 90 分钟加入 15.0g(0.92mol) 2,3-二甲氧基苄晴的 75ml 二乙醚溶液。使所得反应混合物在室温下反应过

夜，然后回流4小时。使所得反应混合物冷却至0℃并将顶层倾析到饱和氯化铵和冰中。分离得到的层，有机层相继用稀氢氧化钠溶液、水和稀盐酸溶液洗涤，用硫酸钠干燥，过滤后浓缩，得到桔黄色油状物。减压蒸馏(5英寸 *vigreux* 柱, 0.2mm Hg)该油状物，得到6.25g 桔黄色油状物。

产率: 39%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (d, $J=6.47$ Hz, 6H), 3.55 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.04 (d, $J=7.79$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3690, 3617, 3019, 2968, 2939, 2841, 2228, 1577, 1470, 1457, 1440, 1387, 1363, 1265, 1100, 1070, 1045, 878 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 175 (M^+ , 100).

B. 3-羟基-2-异丙基苯甲酸

基本上按照制备例10B中所详述的方法，用330mg (1.88mmol)制备例18A化合物的2ml 5N盐酸溶液和30%氢溴酸的乙酸溶液制备所需的标题化合物。粗产物用径向色谱(2mm板;洗脱剂: 3%甲醇的含有1%乙酸的二氯甲烷溶液)纯化，得到125mg 玫瑰色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (d, $J=6.92$ Hz, 6H), 3.62 (m, 1H), 6.83 (d, $J=7.86$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.55$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3599, 3025, 2965, 2876, 1695, 1603, 1584,

1466, 1454, 1404, 1360, 1275, 1234, 1166,
1148, 1086, 1057, 926 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 180 (M^+ , 100).

分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

计算: C, 66.65; H, 6.71;

实测: C, 66.53; H, 6.84.

制备例 19

3-甲基异烟酸

向 10.7g (0.1mol) 3,4-二甲基吡啶的 100ml 二苯基醚热 (155°C) 溶液中逐份加入 18g (0.16mol) 二氧化硒。大约 20 分钟后, 将反应混合物加热至 185°C 并使之反应大约 30 分钟。冷却后, 用水稀释反应混合物并过滤。用氯仿萃取滤液, 然后减压浓缩氯仿萃取物, 得到 6.0g 淡褐色固体。

产率: 44%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.43 (s, 3H), 7.61 (d, $J=4.98$ Hz, 1H),
8.49 (d, $J=4.99$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 17.91, 123.21, 132.81, 138.15, 148.12,
152.71, 167.89 ppm.

IR (KBr): 3425, 2418, 1724, 1606, 1445, 1387, 1303, 1278,
1235, 1100, 1072, 850 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 138 (M^+ , 100).

制备例 20

5-喹啉羧酸

向含有 15g (0.1mol) 间氨基苯甲酸, 27g (0.13mol) 间硝基苯磺酸盐和 25g (0.4mol) 甘油的溶液中加入 125g 70% 硫酸。将所得反应混合物回流大约 2.5 小时, 用 125ml 水稀释, 用氢氧化铵碱化至 pH9, 与 5g 活性炭一起搅拌过夜, 然后过滤。将滤液与 5g 活性炭一起煮沸, 过滤后冷却至 50℃, 用冰醋酸 (15ml) 酸化至 pH5, 过滤后得到褐色固体。将此固体在 300ml 含有 10ml 乙酸的水中煮沸并热过滤, 得到粗产物。此粗产物用沸腾的乙酸重结晶进行纯化, 得到 6.1g 淡褐色固体。

产率: 32%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.62 (m, 1H), 7.81 (t, $J=7.82$ Hz, 1H),
8.20 (m, 2H), 8.93 (d, $J=3.79$ Hz, 1H),
9.24 (d, $J=8.58$ Hz, 1H).

IR (KBr): 2772, 2431, 1906, 1708, 1610, 1589, 1507, 1363,
1323, 1269, 1235, 1211, 1141, 1076, 1034, 999,
866, 807 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 173 (M^+ , 100).

制备例 21

1,2,3,4-四氢-5-喹啉羧酸

将含有 1.03g (5.95mmol) 制备例 20 的标题化合物, 1.87g (29.77mmol) 甲酸铵的 100ml 乙醇溶液用氮气吹洗 10 分钟。向此溶液中加入 0.5g 钨黑并将所得反应混合物加热至 65℃。大约 3 小时后, 过滤反应混合物; 减压浓缩所得滤液, 得到残余物。将此残

余物分配于水($pH4$)与10%异丙醇的氯仿溶液之间。分离得到的层,有机层用水($pH4$)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到粗产物。此粗产物用径向色谱(2mm板;梯度洗脱剂:5-10%甲醇的含有1%乙酸的二氯甲烷溶液)纯化,得到87mg褐色固体。
产率:8%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.04 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 5.81 (d, $J=8.05$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J=7.78$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J=7.96$ Hz, 1H).
IR(KBr): 3296, 2965, 2929, 1691, 1597, 1474, 1461, 1443, 1350, 1305, 1279, 1236, 1184, 1159, 1106, 1073, 1022, 827 cm^{-1} .
MS(FD): m/e 177 (M^+ , 100).

分析: $C_{10}H_{11}NO_2$:
计算: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90;
实测: C, 67.96; H, 6.10; N, 7.88.

制备例 22

A. 3-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯

将10g(66.2mmol)3-氨基-2-甲基苯甲酸和20g对甲苯磺酸单水合物的400ml甲醇溶液回流过夜,然后用乙酸乙酯和1M碳酸钾的混合物稀释。将得到的层冷却,然后分离。有机层相继用1M碳酸钾和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到9.23g桔黄色油状物。
产率:85%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 3.73 (br.s, 2H),
3.88 (s, 3H), 6.81 (d, $J=7.96$ Hz, 1H),
7.05 (t, $J=7.78$ Hz, 1H),
7.19-7.30 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 3406, 3027, 3012, 2978, 2953, 1718, 1621,
1467, 1435, 1315, 1301, 1265, 1196, 1159,
1108, 1066, 1045, 810 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 165 (M^+ , 100).

B. 3-*N*-(甲基磺酰基)氨基-2-甲基苯甲酸甲酯

向 1.07g(6.48mmol)制备例 22A 化合物的 50ml 无水二氯甲烷冷(0°C)溶液中加入 1.18g(6.80mmol)甲基磺酸酐。使所得反应混合物在室温下反应过夜,然后用 100ml 二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠溶液洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,重新溶于己烷后再次浓缩,得到残余物。此残余物在己烷中研制 3 次,然后减压浓缩至干,得到 1.46g 粉色固体。将此固体用 20ml 30% 己烷/50% 乙酸乙酯/20% 甲醇混合物重结晶。

产率: 57%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.25-2.45 (m, 4.5H), 2.97 (s, 1.5H),
3.80 (s, 3H), 7.23-7.63 (m, 3H),
9.24 (s, 1H).

IR (KBr): 3900-2400 (br.), 3298, 1713, 1466, 1320, 1290,
1265, 1248, 1210, 1183, 1156, 1047, 971, 964,
752, 563, 519 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 243 (M^+ , 100).

分析: $C_{10}H_{13}NO_4S$:

计算: C, 49.37; H, 5.39; N, 5.76;

实测: C, 49.15; H, 5.54; N, 5.80.

C. 3-*N*-(甲基磺酰基)氨基-2-甲基苯甲酸

基本上按照制备例 15B 中所详述的方法制备所需的标题化合物, 用 400mg (1.64mmol) 制备例 22B 的化合物和 118mg (4.93mmol) 氢氧化锂在 20ml 四氢呋喃和 8ml 水中得到 206mg 白色固体。

产率: 55%.

1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.43 (s, 3H), 2.97 (s, 3H),

7.26 (t, $J=7.87$ Hz, 1H),

7.43 (d, $J=7.79$ Hz, 1H),

7.60 (d, $J=7.17$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3800-2200 (br.), 3252, 1685, 1404, 1334, 1309, 1277, 1149, 982, 965, 914, 780, 763, 748, 632, 518, 498 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 243 (M^+ , 100).

制备例 23

A. 3-甲氧基-*N*-苯基苯甲酰胺

将 13.4ml (147mmol) 苯胺的 30.7ml 三乙胺溶液缓慢加入含有 25.1g (147mmol) 3-甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液中。使所得反应混合物反应大约 30 分钟, 然后用 1N 碳酸氢钠稀释, 分离得到的层, 有机层相继用水, 1M 氢氧化钠和盐水洗涤, 用硫酸钠

干燥, 过滤后减压浓缩至干, 得到 31.6g 灰白色固体。

产率: 95%.

B. 3-甲氧基-2-甲基-N-苯基苯甲酰胺

向 4.54g (20mmol) 制备例 23A 的化合物和 5.11g (44mmol) TMEDA 的 70ml 无水四氢呋喃冷 (-70℃) 溶液中加入 26.9ml 1.56M 正丁基锂的己烷溶液。使所得反应混合物升至 -15℃ 并搅拌大约 45 分钟, 得到黄色浆液。将此浆液重新冷却至 -70℃ 并加入 2.89g (20mmol) 甲基碘, 导致白色沉淀的生成。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 用饱和氯化铵淬灭并用二乙醚稀释。分离得到的层, 有机相相继用饱和氯化铵, 水, 饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。有机萃取物用硫酸钠干燥并浓缩, 得到白色固体, 用 2:1 乙酸乙酯/己烷溶液重结晶进行纯化, 得到 4.00g 针晶。

产率: 99%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 3.88 (s, 3H),
3.89 (s, 1H), 6.90-7.70 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597,
1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264,
1240, 1178, 1083, 1069 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 241 (M^+ , 100).

分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

计算: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80;

实测: C, 74.65; H, 6.29; N, 5.82.

C. 2-甲基-3-羟基苯甲酸

将 1.21g (5.00mmol) 制备例 23B 的化合物, 35ml 5N 盐酸和 20ml 30% 氢溴酸的乙酸溶液混合物回流加热 24 小时。冷却后, 用 100ml 乙酸乙酯和 100ml 水稀释反应混合物。分离得到的层, 有机层用水洗一次, 然后用 0.5N 氢氧化钠碱化至 pH11。分离得到的层, 用 5N 盐酸重新酸化水层至 pH1。然后用乙酸乙酯从该水层中萃取所需化合物。乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到残余物, 用己烷两次浓缩后, 得到 750mg 白色固体。

产率: 98%。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.03$ Hz, 1H),
7.02 (t, $J=7.69$ Hz, 1H),
7.15 (d, $J=7.37$ Hz, 1H),
9.55 (br.s, 1H)。

IR (CHCl_3): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588,
1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075,
1038, 920, 892, 854, 816 cm^{-1} 。

MS(FD): m/e 152 (M^+ , 100)。

分析: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

计算: C, 63.15; H, 5.30;

实测: C, 63.18; H, 5.21。

制备 2-甲基-3-羟基苯甲酸的另一种方法

向 0.54g (3.3mmol) 2-甲基-3-氨基苯甲酸在 5ml 含有 0.65ml 浓硫酸的水中的冷 (0°C) 悬浮液中加入 0.25g (3.6mmol) 固体

亚硝酸钠。大约15分钟后将反应混合物倒入20ml含有4ml浓硫酸的温水中。将所得反应混合物缓慢加热至90℃，导致气体逸出。气体逸出停止后，使溶液冷却至室温并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用0.5N盐酸洗涤，干燥并减压浓缩。粗残余物通过硅胶快速过滤(洗脱剂：5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化，得到350mg白色固体(*m. p.* 137–138℃)。

产率：69%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.18 (br. s, 1H), 7.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H),
7.13 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
6.93 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

分析: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

计算: C, 63.15; H, 5.29;

实测: C, 63.32; H, 5.36.

制备例 24

A. *N*-(叔丁基)-2-甲基苯甲酰胺

在25℃，氮气氛围下，向139.2g(0.9mol)邻甲苯酰氯的1200ml二氯甲烷冷(0℃)溶液中缓慢加入180.0g(1.8mol)三乙胺，然后滴加含有73.14g(1.0mol)叔丁基胺的200ml二氯甲烷溶液。使所得反应混合物升至室温并反应2.5小时。然后用1800ml水稀释反应混合物。分离得到的有机层和水层，有机层相继用2N氢氧化钠，1.0N盐酸和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤后减压浓缩至干，得到167.6g所需标题化合物的灰白色固体(*m. p.* 77–78℃)。

产率：97%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H), 2.41 (s, 3H),

5.54 (br.s, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H).

IR (CHCl_3): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661, 1510, 1484, 1452, 1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 191 (M^+), 191 (100).

分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$:

计算: C, 75.35; H, 8.76; N, 7.32;

实测: C, 75.10; H, 9.11; N, 7.20.

B. *S-N*-叔丁基-2-(3-(*N*-苄氧羰基)氨基-2-氧代-4-苯基丁基)苯甲酰胺

通过注射器向 7.0g (36.5mmol) 制备例 24A 化合物的 200ml 无水四氢呋喃溶液中加入 12.1ml (80.3mmol) *N,N,N',N'*-四甲基亚乙基二胺 (TMEDA)。将所得溶液冷却至 -78°C ，然后通过注射器滴加 55.9ml 仲丁基锂，同时使反应温度维持在 -60°C 以下。然后在 -78°C 搅拌所得反应溶液大约 1 小时，通过套管加入含有 5.00g (14.6mmol) *S-N*-甲氧基-*N*-甲基-2-(*N*-苄氧羰基)氨基-3-苯基丙酰胺的 50ml 无水四氢呋喃溶液，同时使反应温度维持在 -65°C 以下。使所得反应混合物升至 -20°C ，用 20ml 饱和氯化铵淬灭，然后用 200ml 二乙醚稀释。分离得到的有机层和水层，有机层相继用水，0.2N 硫酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩至干，得到无色油状物。此油状物用快速色谱 (洗脱剂: 25% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液) 纯化，得到 6.08g 无色泡沫。

产率: 88%.

$[\alpha]_{\text{D}} -289.26^\circ$ (c 0.12, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H), 2.99 (dd, $J=15; 6$ Hz, 1H),

3.24 (dd, $J=15; 6$ Hz, 1H),

3.89 (d, $J=18$ Hz, 1H),
4.16 (d, $J=18$ Hz, 1H),
4.72 (dd, $J=15, 6$ Hz, 1H),
5.00-5.09 (m, 2H), 5.56 (d, $J=6$ Hz, 1H),
5.93 (br.s, 1H), 7.03-7.40 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511,
1454, 1383, 1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1} .

MS(FD) m/e 472 (M^+), 218 (100).

分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$:

计算: C, 73.70; H, 6.82; N, 5.93;

实测: C, 73.41; H, 6.98; N, 5.83.

C. $[(2R-(2R^*,3S^*))]-N$ -叔丁基-2-(3-(N -苄氧羰基)
氨基-2-羟基-4-苯基丁基)苯甲酰胺

在氮气下,向 6.96g (14.7mmol) 制备例 24B 化合物的 200ml 无水乙醇溶液中加入 2.78g (73.5mmol) 硼氢化钠。当反应基本上完全(如 TLC 所示)时,用 200 乙酸乙酯稀释反应混合物,滴加 20ml 饱和氯化铵进行淬灭。分离得到的有机层和水层,有机层相继用 1N 盐酸,饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,得到 6.4g 无色油状物。此油状物用快速色谱(梯度洗脱剂: 2-10% 二氯甲烷的乙酸乙酯溶液)纯化,得到 5.12g 标题化合物。

产率: 74%.

$[\alpha]_D +10.38^\circ$ (c 0.10, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H), 2.79 (dd, $J=12; 3$ Hz, 1H),
2.90-2.98 (m, 2H), 3.04 (dd, $J=12, 3$ Hz,

1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 3.97 (m, 1H),
4.96-5.08 (m, 2H), 5.10 (d, J=9 Hz, 1H),
5.88 (d, J=6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H),
7.13-7.42 (m, 14H).

IR (CHCl₃): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515,
1454, 1367, 1229, 1028 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 475 (M⁺), 475 (100).

分析: C₂₉H₃₄N₂O₄:

计算: C, 73.39; H, 7.22; N, 5.99;

实测: C, 73.12; H, 7.48; N, 5.62.

D. [2*R*-(2*R'*,3*S'*)]-*N*-叔丁基-2-(3-氨基-2-羟基
-4-苯基丁基)苯甲酰胺

制备含有 41.0g (120mmol) 制备例 24C 的化合物和 500mg
10% 钨/碳的 150ml 无水乙醇悬浮液。将此悬浮液在 *Parr* 振荡器中
在 60psi 氢气下振荡。然后过滤除去 10% 钨/碳催化剂。将所得滤
液减压浓缩至干, 得到 31.1g 浅黄色泡沫。此化合物不必进一步纯
化被使用。

产率: 96%.

[α]_D +34.68° (c 1.0, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H),

2.71 (dd, J=13.7; 9.5 Hz, 1H),

2.84 (dd, J=13.3; 2.51 Hz, 1H),

2.95-3.06 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H),

3.84-3.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H),

7.19-7.37 (m, 12H).

IR (CHCl₃): 3440, 3382, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454, 1367, 1213 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 341 (M⁺), 341 (100).

制备例 25

A. 2*R*-2-*N*(叔丁氧羰基)氨基-3-萘-2-基硫代丙酸

室温下向 2.14g(13.4mmol) 2-萘硫醇的 40ml 无水四氢呋喃溶液中加入 0.54g(13.5mmol) 氢化钠的矿物油悬浮液。大约 15 分钟后, 滴加 2.5g(13.4mmol) *S*-*N*(叔丁氧羰基)-丝氨酸-*b*-内酯的 30ml 四氢呋喃溶液。使所得反应混合物反应大约 1 小时, 然后减压浓缩, 得到粘性固体。该固体用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化, 得到 4.35g 白色固体。

产率: 94%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H),

7.78 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 5.39 (d, 1H),

4.61 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

B. 2*R*-*N*(甲氧基)-*N*(甲基)[2-*N*(叔丁氧羰基)氨基-3-萘-2-基硫代]丙酰胺

向含有 4.3g(12.4mmol) 制备例 25A 的中间体, 1.58g(16.15mmol) *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐, 2.18g(16.15mmol) 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT · H₂O), 2.24ml(16.15mmol) 三乙胺和 2.73ml(24.86mmol) *N*-甲基吗啉的 100ml 二氯甲烷冷(0℃)溶液中

加入 2.62g(13.67mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDC)。使所得反应混合物在室温下反应过夜。反应混合物用 100ml 己烷稀释, 相继用 200ml 饱和碳酸氢钠溶液和 200ml 盐水洗涤。分离得到的层, 有机层用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到透明的黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 3H),
7.49 (m, 3H), 5.41 (d, 1H), 4.92 (m, 1H),
3.59 (s, 3H), 3.18-3.46 (m, 2H),
3.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (FD): m/e 391 (M^+), 390 (100).

C. 3*R*-*N*(叔丁基)-2-[2'-氧代-3'-*N*(叔丁氧羰基)氨基-4'-萘-2-基硫代]丁基苯甲酰胺

在惰性气氛下, 通过注射器向含有 8.60g(45mmol) 制备例 24A 的化合物和 14.2ml(95mmol) TMEDA 的 100ml 无水四氢呋喃冷(-78°C) 溶液中缓慢加入 111ml(95mmol) 0.85*M* 仲丁基锂的己烷溶液。在加入仲丁基锂过程中监测反应容器的内部温度以确保温度不超过-57°C。使所得反应混合物在大约-78°C 反应大约 1 小时, 然后滴加 7.90g(20mmol) 制备例 2B 中间体的 80ml 四氢呋喃溶液。加完时, 使反应混合物升至-20°C, 然后加入饱和氯化铵溶液淬灭。然后用 600ml 二乙醚稀释反应混合物。分离得到的层, 有机层相继用 1*M* 硫酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到黄色油状物。此油状物用快速色谱(梯度洗脱剂: 10-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 8.5g 所需的标题中间体。

产率: 82%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.79 (t, 3H),
7.48 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (m, 2H),
7.05 (d, 1H), 5.94 (br.s, 1H),
5.65 (m, 1H), 4.65 (d, 1H),
4.24 (d, $J=17$ Hz, 1H),
3.86 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H),
3.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

MS (FD): m/e 521 (M^+), 521 (100).

D. $[2R-(2R^*, 3R^*)]-N(\text{叔丁基})-2-[2'-\text{羟基}-3'-N$
(叔丁氧羰基)氨基-4'-萘-2-基硫代]丁基苯甲酰胺

向 3.49g (6.7mmol) 制备例 25C 中间体的 150ml 无水乙醇溶液中加入 0.51g (13mmol) 硼氢化钠并使所得反应混合物在室温下反应过夜。然后使反应混合物冷却至 0°C , 用饱和氯化铵溶液淬灭并用 550ml 二氯甲烷稀释。分离得到的层, 有机层相继用 1N 盐酸, 2N 氢氧化钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到无色泡沫。此泡沫用快速色谱(梯度洗脱剂: 10-25% 己烷的乙酸乙酯溶液)纯化, 得到 2.78g 所需的标题中间体。

产率: 78%.

6.53 (s, 1H), 5.32 (d, 1H), 3.86 (m, 2H),
3.33 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

MS (FD): m/e 523 (M^+), 522 (100).

分析: $C_{30}H_{38}N_2O_4S$:

计算: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36;

实测: C, 68.65; H, 7.34; N, 5.15.

E. $[2R-(2R',3R')]-N(\text{叔丁基})-2-[2'-\text{羟基}-3'-\text{氨基}-4'-\text{萘}-2-\text{基硫代}]$ 丁基苯甲酰胺

向 2.89g(5.53mmol)制备例 25D 中间体的 100ml 二氯甲烷冷(0℃)溶液中加入 18ml 三氟乙酸。使所得反应混合物反应大约 1 小时。然后减压浓缩反应混合物得到泡沫。将该泡沫在甲苯中浆化,然后减压浓缩,得到泡沫。此泡沫用快速色谱(洗脱剂: 5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到 1.71g 白色泡沫。

产率: 74%.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 7.75-7.85 (m, 4H), 7.24-7.51 (m, 7H),
6.06 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H),
3.07 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

MS(FD): m/e 423 (M^+), 422 (100).

制备例 26

A. N -叔丁基-2-甲基-1-萘酰胺

基本上按照制备例 24A 所详述的方法制备所需的标题化合物。用己烷/乙酸乙酯混合物重结晶纯化粗产物,得到 20.99g 无色针晶(m. p. 124-126℃)。

产率: 68%.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.54 (s, 9H), 2.50 (s, 3H),
5.50-5.65 (br.s, 1H), 7.23-7.54 (m, 3H),

7.74 (d, J=10 Hz, 1H),

7.78 (d, J=10 Hz, 1H),

7.87 (d, J=10 Hz, 1H).

IR (CHCl₃): 3424, 3010, 2969, 1660, 1512, 1503, 1454,
1366, 1291, 1263, 1221 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 241(M⁺), 241(100).

分析: C₁₆H₁₉NO:

计算: C, 79.63; H, 7.94; N, 5.80;

实测: C, 79.90; H, 8.11; N, 5.76.

B. S-N-叔丁基-2-(3-(N-苄氧羰基)氨基-4-苯基
-2-氧代丁基)-1-萘酰胺

基本上按照制备例 24A 所详述的方法制备所需的标题化合物。用快速色谱(梯度洗脱剂: 10-30% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化所得残余物, 得到 7.43g 无色泡沫。

产率: 86%.

[α]_D -6.86° (c 0.10, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H), 3.03 (dd, J=15, 8 Hz, 1H),

3.18 (dd, J=15, 5 Hz, 1H),

3.91 (d, J=16 Hz, 1H),

4.04 (d, J=16 Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H),

4.94-5.06 (m, 2H), 5.41 (d, J=8 Hz, 1H),

6.12-6.20 (br.s, 1H), 7.10-7.38 (m, 11H),

分析: $C_{33}H_{34}N_2O_4$:

计算: C, 75.84; H, 6.56; N, 5.36;

实测: C, 75.56; H, 6.74; N, 5.17.

C. $[2R-(2R',3S')]-N$ -叔丁基-2-(3-(N -苄氧羰基)氨基-3-苯基甲基-2-羟基丙基)-1-萘酰胺

基本上按照制备例 24C 所详述的方法制备所需的标题化合物。用快速色谱(梯度洗脱剂: 2-10% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化所得产物, 得到 5.50g 无色泡沫。

产率: 74%.

$[\alpha]_D +11.85^\circ$ (c 0.20, MeOH).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.54 (s, 9H), 2.85-3.15 (m, 4H),
3.85-3.95 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H),
4.90-5.34 (m, 3H), 5.85-5.95 (m, 1H),
7.05-7.60 (m, 15H), 7.81 (d, $J=9$ Hz, 2H),
7.91 (d, 9 Hz, 2H).

IR ($CHCl_3$): 3420, 3012, 2970, 1713, 1643, 1515, 1454,
1367, 1219, 1209, 1028 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 524 (M^+), 524 (100).

分析: $C_{33}H_{36}N_2O_4$:

计算: C, 75.55; H, 6.92; N, 5.34;

实测: C, 75.41; H, 7.16; N, 5.14.

D. [2*R*-(2*R'*, 3*S'*)]-*N*-叔丁基-2-(3-氨基-2-羟基丙基)-1-萘酰胺

基本上按照制备例 24*D* 所详述的方法制备所需的标题化合物。浓缩粗滤液, 得到 1.30g 无色泡沫, 该泡沫不必进一步纯化被使用。

产率: 92%.

制备例 27

A. 2-碘-4-羟甲基甲苯

向 5.0g (19.1mmol) 2-碘-3-甲基苯甲酸的 50ml 无水四氢呋喃溶液中缓慢加入 22ml 1*M* 甲硼烷的四氢呋喃溶液。使所得反应混合物反应大约 90 分钟, 然后用乙醇淬灭, 导致氢气逸出。用乙酸乙酯稀释混合物。分离得到的层, 有机层相继用碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并用己烷/乙酸乙酯混合物结晶, 得到 120mg 所需的标题化合物。

B. 2-甲基-5-羟甲基苯甲酸

使 142mg (5.92mmol) 氢氧化锂和 249mg (1.48mmol) 制备例 27*A* 的化合物在 3:1 四氢呋喃/水混合物中的混合物反应大约 24 小时。当反应完全(如 *TLC* 所示)时, 减压浓缩反应混合物, 并加入 1*N* 盐酸进行酸化。用乙酸乙酯稀释混合物并分离得到的层。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干, 得到 70mg 所需的标题化合物。

制备例 28

2-甲基-3-甲氧基苯甲酸

向 500mg (2.5mmol) 2-甲基-3-氧基苯甲酸甲酯的 5ml 二甲基甲酰胺溶液中加入 387mg (2.7mmol) 甲基碘和 700mg (5.4mmol) 二异丙基乙胺。将所得反应混合物加热至 70℃ 大约 2 小时, 然后倒入 10ml 1N 氢氧化钾中。大约 16 小时后, 加入 2N 盐酸酸化混合物至 pH6。用乙酸乙酯萃取所需的标题化合物, 干燥并蒸发至干, 得到 343mg 白色固体 (*m. p.* 165–167℃)。

产率: 84%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 12.52 (br.s, 1H),
7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
7.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
6.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H),
2.21 (s, 3H)。

分析: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

计算: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48;

实测: C, 65.62; H, 6.84; N, 8.26。

制备例 29

A. 2-甲基-5-氧基苯甲酸

用锡/盐酸混合物还原 2-甲基-5-硝基苯甲酸制备所需的标题化合物 (*m. p.* 142–144℃)。

产率: 75%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.67 (br.s, 1H), 7.23 (s, 1H),
7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H),

6.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.25 (s, 2H),
2.40 (s, 3H).

分析: $C_8H_9NO_2$:

计算: C, 63.57; H, 6.00; N, 9.27;

实测: C, 63.81; H, 6.24; N, 9.06.

B. 2-甲基-5-羟基苯甲酸

基本上按照制备例 23C 的另一方法中所详述的程序, 用制备例 29A 的标题化合物制备所需的标题化合物。

产率: 60% (*m. p.* 136–139°C).

1H NMR (DMSO): δ 12.77 (br. s, 1H), 9.46 (br. s, 1H),
7.26 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H),
6.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

分析: $C_8H_8O_3$:

计算: C, 63.15; H, 5.29;

实测: C, 63.27; H, 5.22.

制备例 30

A. 5-氟基异喹啉

向 10.0g (61.4mmol) 5-氟基异喹啉的 288ml 1.5N 盐酸冷 (0°C) 溶液中加入 15ml 5.2M 亚硝酸钠水溶液。大约 5 分钟后, 将碳酸氢钠冷饱和溶液加到反应混合物中直到用碘和淀粉试纸测得反应溶液呈阴性为止。将所得溶液倒入含有 300ml 甲苯和 150ml 含 8.4g (177mmol) 氟化钠和 7.6g (85mmol) 氟化铜水溶液的冷 (0–5°C) 两相混合物中。使所得反应混合物升至室温, 反应大约 1 小

时,然后用乙酸乙酯和水的混合物稀释。分离得到的层,有机相用硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,得到 5.9g 黄色固体。

产率: 56%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.76 (d, $J=5.89$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.29$ Hz, 1H),

8.13 (d, $J=8.30$ Hz, 1H),

8.03 (d, $J=8.59$ Hz, 1H),

7.71 (t, $J=7.78$ Hz, 1H);

IR (KBr): 3433, 3090, 3026, 2924, 2226, 1618, 1574, 1495, 1433, 1373, 1277, 1225, 1034, 829, 766, 714.

B. 5-羧基异喹啉

将 6.5g(42mmol)制备例 30A 化合物的 55ml 浓盐酸溶液在密封的试管中加热到 155℃5.5 小时,然后冷却至室温并浓缩至干,得到固体。将此固体重新溶于 300ml 水中,并用稀氢氧化铵溶液将所得溶液调至 pH6,导致褐色固体的沉淀。此固体用过滤法分离,与苯一起共沸,然后于 130℃减压干燥大约 3 小时,得到 5.7g 暗褐色细粉(*m. p.* 270–272℃)。

产率: 78%.

^1H NMR (DMSO): δ 13.4 (br.s, 1H),

8.69 (d, 1H, $J=6.00$ Hz),

8.58 (d, 1H, $J=4.6$ Hz),

8.40 (d, 1H, $J=7.37$ Hz),

8.36 (d, 1H, $J=8.12$ Hz),

7.74 (t, 1H, J=7.76);

IR (KBr): 3460, 3014, 2930, 2851, 2777, 2405, 1912, 1711, 1622, 1574, 1493, 1427, 1375, 1264, 1211, 1152, 1044.

C. 5-羧基异喹啉五氟苯酯

向 1.53g (7.39mmol) 1,3-二环己基碳化二亚胺(DCC)的 60ml 乙酸乙酯冷(0℃)溶液中加入 1.28g (7.39mmol) 制备例 30B 的化合物和 4.08g (22.17mmol) 五氟苯酚的 30ml 乙酸乙酯溶液。使所得反应混合物在 0℃ 反应大约 6 小时, 然后用硅藻土过滤。所得滤液相继用 1N 氢氧化钠, 水和盐水洗涤, 然后减压浓缩, 得到白色固体。用柱色谱(硅胶; 洗脱剂: 33% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化该固体, 得到 1.80g 所需的标题化合物(*m. p.* 142—144℃)。产率: 72%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.38 (s, 1H), 8.74 (m, 3H),

8.34 (d, J=8.1 Hz, 1H),

7.78 (t, J=7.7 Hz, 1H);

IR (KBr): 3422, 3021, 2089, 1752, 1622, 1522, 1215, 758.

分析: $\text{C}_{16}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_5 \cdot 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

计算: C, 57.30; H, 2.17; N, 4.03.

实测: C, 57.40; H, 2.10; N, 4.33.

制备例 31

5-羧基喹啉五氟苯酯

基本上按照制备例 30C 所详述的方法, 用 0.236g (1.36mmol)

5-羧基嘧啶, 0.746g(4.05mmol)五氟苯酚和 0.571g(2.76mmol) DCC 的 25ml 乙酸乙酯溶液制备所需的标题化合物, 不同的是使反应混合物反应 48 小时。用柱色谱纯化所得粗产物, 得到 0.40g 白色固体。

产率: 87%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.33 (d, $J=8.54$ Hz, 1H),
9.03 (dd, $J=4.16, 1.28$ Hz, 1H),
8.63 (d, $J=7.25$ Hz, 1H),
8.47 (d, $J=8.53$ Hz, 1H);
7.87 (t, $J=7.96$ Hz, 1H),
7.61 (dd, $J=8.76, 4.18$ Hz, 1H);

IR (KBr): 3472, 2667, 2461, 1749, 1520, 1319, 1259, 1182, 1145, 1105, 1005, 947, 812.

制备例 32

1H-二氢吲哚-4-羧酸

向含有 100mg (0.62mmol) 吲哚-4-羧酸的 5ml 乙酸冷 (10°C) 溶液中加入 390mg (6.2mmol) 氰基硼氢化钠固体。使所得反应混合物在室温下反应大约 16 小时, 然后用水稀释。用二氯甲烷从该溶液中萃取所需化合物, 有机萃取物用硫酸钠干燥后过滤。用柱色谱(硅胶; 洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化粗产物, 得到 12mg 标题化合物(*m. p.* 97–98°C)。

产率: 12%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H),
7.34 (t, $J=8.6$ Hz, 1H),
6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H).

分析: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$:

计算: C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58.

实测: C, 66.36; H, 5.82; N, 8.42.

制备例 33

A. 2,3-二甲氧基-6-氯甲苯

向 25g (0.16mmol) 1-甲基-2,3-二甲氧基苯的 25ml 乙酸混合物中缓慢加入 26.4g (0.33mmol) 1-氯甲基甲醚。使所得反应混合物在 30℃ 反应过夜, 然后用冷水稀释, 导致沉淀的生成。此沉淀用热己烷重结晶进行纯化, 然后减压浓缩至干, 得到 20.3g 白色固体 (*m. p.* 69–70℃)。

产率: 62%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.01 (d, $J=6.1$ Hz, 1H),
6.75 (d, 4.62 (s, 2H), 3.85 (s, 3H),
3.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$:

计算: C, 59.93; H, 6.54;

实测: C, 59.87; H, 6.43.

B. 2-甲基-3,4-二甲氧基苯甲酸

向 3.0g (15mmol) 制备例 33A 化合物的 150ml 水混合物中加入 3.2g (20mmol) 高锰酸钾固体和 3.0g (36mmol) 碳酸钠。将所得反应混合物加热至 80℃ 并使之反应大约 24 小时。冷却后, 将反应

混合物过滤并用乙酸乙酯稀释。然后分离得到的层，用 2N 盐酸酸化水层，导致沉淀的生成。此沉淀用过滤法分离并用冷己烷洗涤，得到 1.70g 白色固体 (*m. p.* 179–180°C)。

产率：58%。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.49 (br.s, 1H), 7.71 (br.s, 1H), 6.99 (br.s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$:

计算: C, 61.28; H, 6.17;

实测: C, 61.36; H, 6.24。

C. 2-甲基-3,4-二羟基苯甲酸

向 250ml (1.3mmol) 制备例 33B 化合物的 5ml 二氯甲烷冷 (0°C) 混合物中加入 6.4ml 6.4mmol/1.0m 三溴化硼的二氯甲烷溶液。使所得反应混合物反应大约 90 分钟，然后用 25ml 2N 盐酸稀释。用乙酸乙酯萃取所需化合物，有机萃取物用硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到 197mg 褐色固体 (*m. p.* 200–201°C)。

产率：92%。

^1H NMR (DMSO): δ 12.14 (br.s, 1H), 9.96 (br.s, 1H), 8.34 (br.s, 1H), 7.27 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。

分析: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$:

计算: C, 57.14; H, 4.80;

实测: C, 57.34; H, 4.76.

实施例 1

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-氟-3''-羟苯基)戊
基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

向含有 80mg (0.20mmol) 制备例 1B 的化合物, 31mg (0.20mmol) 制备例 11B 的化合物和 27mg (0.20mmol) 1-羟基苯并三唑水合物 ($HOBT \cdot H_2O$) 的 3ml 无水四氢呋喃冷 (-10℃) 溶液中加入 41mg (0.20mmol) 1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC)。将反应混合物在室温下搅拌 36 小时, 然后减压浓缩。将所得残余物重新溶于乙酸乙酯, 用硅藻土过滤, 相继用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 2-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化粗产物, 得到 79mg 白色泡沫。

产率: 73%.

$[\alpha]_D -90.80^\circ$ ($c=0.333$, MeOH).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.24 (s, 9H), 1.16-2.05 (m, 14H),
2.20-2.40 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H),
2.90-3.04 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 1H),
4.03 (br.s, 1H), 4.51 (br.s, 1H),
6.01 (s, 1H), 6.90-7.35 (m, 9H).

IR ($CHCl_3$): 3580, 3550-3100 (br.), 2929, 2865, 1662, 1596,
1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157,
1047, 879, 839 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 540 (M^+ , 100).

HR MS(FAB): m/e for $C_{31}H_{43}N_3O_4F$:

计算: 540.3238;

实测: 540.3228.

实施例 2

[3S-(3R',4aR',8aR',2'S',3'R')] - 2-[2'-羟基-3'-
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-氟-吡啶-3''-基)戊
基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 80mg(0.20mmol)制备
例 1B 的化合物, 31mg(0.20mmol)2-氟烟酸, 41mg(0.20mmol)
DCC 和 27mg(0.20mmol)HOBt · H₂O 在 3ml 无水四氢呋喃中制
备标题化合物。粗产物用径向色谱(1mm 板; 梯度洗脱剂: 0-5%
甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 58mg 灰白色泡沫。

产率: 54%.

$[\alpha]_D$ -70.64° (c = 0.224, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.16 (s, 9H), 1.17-2.10 (m, 12H),
2.25-2.37 (m, 2H), 2.52-2.70 (m, 2H),
2.97-3.06 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 2H),
4.05 (br.s, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H),
5.64 (s, 1H), 7.18-7.38 (m, 7H),
7.60-7.63 (m, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3618, 3428, 3650-3100 (br.), 2929, 1667, 1583,
1515, 1455, 1401, 1368, 1247, 1071, 1046,
877 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 541 (M⁺), 440 (100).

分析: $C_{30}H_{41}N_4O_3Cl$:

计算: C, 66.59; H, 7.64; N, 10.35; Cl, 6.55;

实测: C, 66.60; H, 7.58; N, 10.17; Cl, 6.84.

实施例 3

$[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - \text{羟基} - 3' - \text{苯基甲基} - 4' - \text{氮杂} - 5' - \text{氧代} - 5' - (2'' - \text{乙基} - 3'' - \text{羟苯基}) \text{戊基}] + \text{氢异喹啉} - 3 - N - \text{叔丁基甲酰胺}$

基本上按照实施例1所详述的方法, 用 80mg (0.20mmol) 制备例 1B 的化合物, 35mg (0.21mmol) 制备例 10B 的化合物, 41mg (0.20mmol) DCC 和 27mg (0.20mmol) HOBT · H_2O 在 3ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱(1mm 板; 梯度洗脱剂: 3-5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 71mg 灰白色泡沫。
产率: 65%.

$[\alpha]_D$: -76.29° ($c=0.291$, MeOH).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.03 (t, $J=7.42$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H),
1.22-2.10 (m, 11H), 2.24-2.35 (m, 2H),
2.44-2.70 (m, 4H), 2.96-3.05 (m, 2H),
3.26-3.40 (m, 1H), 3.96-4.23 (m, 2H),
4.53 (br.s, 1H), 5.80 (s, 1H),
6.30-6.56 (m, 3H), 6.77 (d, $J=7.77$ Hz,
1H), 6.88 (t, $J=7.75$ Hz, 1H), 7.19-7.39
(m, 5H).

IR ($CHCl_3$): 3700-3100 (br.), 3429, 3327, 3011, 2971, 2930,
2867, 1662, 1604, 1585, 1514, 1455, 1394,

1368, 1278, 1155, 1087, 1046, 910 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 550 (M^+ , 100).

HR MS(FAB): m/e for $C_{33}H_{48}N_3O_4$:

计算: 550.3645;

实测: 550.3664.

实施例 4

[2S-(2R', 2'S', 3'R')] - 1-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟苯基)戊基]吡咯烷-2-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 55mg (0.16mmol) 制备例 3E 的化合物, 25mg (0.16mmol) 制备例 9B 的化合物, 33mg (0.16mmol) DCC 和 22mg (0.16mmol) HOBT · H_2O 在 2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 4-8% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 52mg 白色固体。

产率: 69%.

$[\alpha]_D$: -72.15° ($c=0.211$, MeOH).

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.33 (s, 9H), 1.70-1.90 (m, 4H),

2.06-2.20 (m, 1H), 2.45-3.30 (m, 8H),

3.60-3.70 (m, 1H), 4.25-4.38 (m, 1H),

6.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H),

6.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H),

6.93 (t, $J=7.7$ Hz, 1H),

7.15-7.32 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3600-2700 (br.), 3450, 3255, 2968, 2928, 1653,

1632, 1588, 1513, 1454, 1364, 1291, 1233,

1064, 884, 836 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 468 (M^+ , 100).

分析: $C_{27}H_{37}N_3O_4$:

计算: C, 69.35; H, 7.98; N, 8.99.

实测: C, 69.54; H, 8.10; N, 9.19.

实施例 5

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-羟基 - 3'-苯基甲基 - 4'-氮杂 - 5'-氧代 - 5'-(吡啶 - 3''-基 - N-氧化物)戊基] + 氢异喹啉 - 3 - N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所述的方法, 用 80mg (0.20mmol) 制备例 1B 的化合物, 28mg (0.20mmol) 烟酸 N-氧化物, 41mg (0.20mmol) DCC 和 27mg (0.20mmol) HOBT · H₂O 在 3ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 5-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 81mg 白色泡沫。

产率: 76%.

$[\alpha]_D$: -104.39° ($c=0.213$, MeOH).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.19 (s, 9H), 1.19-2.10 (m, 14H),
2.50-2.60 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 1H),
2.95-3.10 (m, 2H), 3.83 (br.s, 1H),
4.22-4.32 (m, 1H), 4.87 (d, $J=5.5$ Hz,
1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.17-7.22 (m,
2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.57 (d, $J=8.0$
Hz, 1H), 8.26 (d, $J=6.4$ Hz, 1H),
8.44-8.48 (m, 2H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3428, 2930, 2864, 1669, 1603, 1515, 1479, 1455, 1432, 1394, 1368, 1300, 1279, 1245, 1135, 1083, 1046, 1017 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 522 (M⁺, 100).

实施例 6

[2S-(2R', 2'S', 3'R')] - 1 - [2'-羟基 - 3'-苯基甲基 - 4'-氮杂 - 5'-氧代 - 5'-(2''-甲基 - 3''-羟苯基)戊基]哌啶 - 2 - N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 100mg(0.29mmol)制备例 4F 的化合物, 44mg(0.29mmol)制备例 9B 的化合物, 59mg(0.29mmol)DCC 和 39mg(0.29mmol)HOBt · H₂O 在 5ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱(1mm 板; 梯度洗脱剂: 1.5-7% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 57mg 灰白色泡沫。产率: 41%。

[α]_D: -58.90° (c=0.163, MeOH).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.29 (s, 9H), 1.50-2.20 (m, 10H), 2.60-2.75 (m, 4H), 3.10-3.35 (m, 4H), 3.85-4.02 (m, 2H), 4.10-4.35 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.85-4.02 (m, 2H), 4.10-4.35 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 6.55 (d, J=7.29 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H).

IR (CDCl₃): 3601, 3600-3100 (br), 3428, 3340, 3008, 2941, 2861, 1661, 1601, 1587, 1514, 1455, 1394,

1367, 1284, 1156, 1086, 1047, 832 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 482 (M^+ , 100).

分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$:

计算: C, 69.83; H, 8.16; N, 8.72.

实测: C, 69.84; H, 8.46; N, 8.50.

实施例 7

[3S-(3*R**, 4*aR**, 8*aR**, 2'*S**, 3'*R**)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-氟苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 80mg (0.20mmol) 制备例 1B 的化合物, 31mg (0.20mmol) 3-氟-2-甲基苯甲酸, 41mg (0.20mmol) DCC 和 27mg (0.20mmol) $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 3ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 1.5-3% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 40mg 白色泡沫。

产率: 37%.

$[\alpha]_D$: -80.10° ($c=0.132$, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.13 (s, 9H), 1.13-2.10 (m, 16H),

2.20-2.35 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H),

2.95-3.05 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 1H),

3.98 (s, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 5.68 (s,

1H), 6.83-7.07 (m, 3H), 7.10-7.40 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3650-3150 (br), 3429, 3030, 3008, 2930, 2863,

1672, 1608, 1514, 1455, 1394, 1368, 1277,

1046, 910, 830 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 538 (M^+ , 100).

HR MS(FAB): m/e for $C_{32}H_{45}N_3O_3F$:

计算: 538.3445;

实测: 538.3469.

实施例 8

[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-氯-3'', 5''-二羟基苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 100mg (0.25mmol) 制备例 1*B* 的化合物, 47mg (0.25mmol) 2-氯-3,5-二羟基苯甲酸, 51mg (0.25mmol) DCC 和 34mg (0.25mmol) HOBT · H₂O 在 2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 2-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 47mg 白色固体。

产率: 33%.

$[\alpha]_D$: -53.79° ($c=0.097$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.5-3.10 (m, 32H), 3.70-4.60 (m, 2H), 6.00-7.50 (m, 8H).

IR (CHCl₃): 3700-3100 (br.), 2930, 2865, 1658, 1604, 1521, 1455, 1368, 1246, 1156, 1047, 1014, 856 cm⁻¹.

MS(FD): 572 (M^+ , 100).

分析: $C_{31}H_{42}N_3O_5Cl$:

计算: C, 65.08; H, 7.40; N, 7.34.

实测: C, 65.30; H, 7.35; N, 7.43.

实施例 9

[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3'', 5''-二氨基
苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 100mg (0.25mmol) 制
备例 1*B* 的化合物, 41mg (0.25mmol) 3,5-二氨基-2-甲基苯甲
酸, 51mg (0.25mmol) *DCC* 和 34mg (0.25mmol) *HOBT* · *H*₂*O* 在
2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm
板; 梯度洗脱剂: 1-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 30mg
浅桔黄色泡沫。

产率: 22%.

$[\alpha]_D -89.27^\circ$ (*c*=0.137, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.21 (s, 9H), 1.30-2.02 (m, 16H),
2.19-2.35 (m, 2H), 2.48-2.70 (m, 2H),
2.90-3.07 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H),
3.50 (br.s, 4H), 3.94 (br.s, 1H), 4.40-
4.50 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.89-5.95 (m,
2H), 6.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.33 (m,
5H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br), 3029, 3005, 2928, 2865, 1664,
1621, 1513, 1455, 1392, 1367, 1276, 1244,
1171, 1047, 841 cm⁻¹.

MS(FD): *m/e* 550 (*M*⁺, 100).

HR MS(FAB): m/e for $C_{32}H_{48}N_5O_3$:

计算: 550.3757;

实测: 550.3762.

实施例 10

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-羟基 - 3'-苯基甲基 - 4'-氮杂 - 5'-氧代 - 5'-(2''-甲基 - 3'', 5''-二硝基苯基)戊基]十氢异喹啉 - 3 - N - 叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 100mg (0.25mmol) 制备例 1B 的化合物, 56mg (0.25mmol) 3,5-二硝基-2-甲基苯甲酸, 51mg (0.25mmol) DCC 和 34mg (0.25mmol) HOBT · H₂O 在 3ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱(1mm 板; 梯度洗脱剂: 0-3% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 61mg 灰白色泡沫。

产率: 41%.

$[\alpha]_D -105.96^\circ$ (c=0.302, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.02 (s, 9H), 1.02-2.60 (m, 20H),
2.90-3.06 (m, 2H), 3.21 (br.s, 1H),
3.60-3.75 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H),
4.65-4.80 (m, 1H), 5.47 (s, 1H),
7.20-7.50 (m, 5H), 8.00-8.20 (m, 2H),
8.56 (s, 1H).

IR (CHCl_3): 3621, 3500-3100 (br), 3428, 3024, 2977, 2931,
1665, 1615, 1539, 1455, 1347, 1278, 1245,
1047, 878 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 610 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): m/e for $C_{32}H_{44}N_5O_7$:

计算: 610.3241;

实测: 610.3240.

实施例 11

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-氯-3''-羟基苯基)戊
基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 116mg (0.29mmol) 制
备例 1B 的化合物, 50mg (0.29mmol) 制备例 14 的化合物, 60mg
(0.29mmol) DCC 和 39mg (0.29mmol) HOBT · H_2O 在 4ml 无水四
氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱
剂: 2.5-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 83mg 白色固体。

产率: 51%.

$[\alpha]_D -74.29^\circ$ ($c=0.140$, MeOH).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.19 (s, 9H), 1.19-2.80 (m, 16H),
2.90-3.15 (m, 2H), 3.35 (br.s, 1H),
4.06 (br.s, 1H), 4.56 (br.s, 1H),
5.85 (br.s, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H),
6.90-7.35 (m, 8H).

IR ($CHCl_3$): 3621, 3600-3100 (br), 3429, 2977, 2929, 1671,
1584, 1515, 1445, 1394, 1368, 1292, 1182,
1046, 878, 823 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 556 (M^+ , 100).

分析: $C_{31}H_{42}N_3O_4Cl$:

计算: C, 66.95; H, 7.61; N, 7.56.

实测: C, 66.76; H, 7.72; N, 7.69.

实施例 12

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-羟基 - 3'-苯基甲基 - 4'-氮杂 - 5'-氧代 - 5'-(2''-甲基 - 3''-羟基苯基)戊基] + 氢异喹啉 - 3 - N - 叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 261mg (0.65mmol) 制备例 1B 的化合物, 100mg (0.65mmol) 制备例 9B 的化合物, 134mg (0.65mmol) DCC 和 88mg (0.65mmol) HOBT · H₂O 在 6ml 无水四氢呋喃和 0.2ml 无水二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (2mm 板; 梯度洗脱剂: 1-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 304mg 白色固体。

产率: 87%.

$[\alpha]_D -75.00^\circ$ (c=0.200, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (s, 9H), 1.19-2.05 (m, 18H),
2.20-2.35 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H),
2.90-3.05 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 1H),
3.96-4.05 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H),
5.77 (s, 1H), 6.53 (d, J=7.4 Hz, 2H),
6.75 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H),
7.15-7.35 (m, 6H).

IR (CHCl₃): 3606, 3600-3100 (br.), 3429, 3011, 2929, 2865,
1663, 1604, 1587, 1514, 1455, 1367, 1277,
1200, 1156, 1046, 910 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 537 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e for $C_{32}H_{46}N_3O_4$:

计算: 536.3488;

实测: 536.3488.

实施例 13

[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-甲氧基苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 80mg (0.20mmol) 制备例 1*B* 的化合物, 33mg (0.20mmol) 制备例 15*B* 的化合物, 41mg (0.20mmol) DCC 和 27mg (0.20mmol) HOBT · H₂O 在 2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (2mm 板; 洗脱剂: 2.5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 93mg 白色泡沫。

产率: 84%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17 (s, 9H), 1.17-2.05 (m, 12H),
2.05 (s, 3H), 2.25-2.38 (m, 2H),
2.50-2.75 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H),
3.35-3.50 (m, 1H), 3.79 (s, 3H),
3.98-4.15 (m, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H),
5.72 (s, 1H), 6.47 (br.d, $J=8.21$ Hz, 1H),
6.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.12$
Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.15-7.45
(m, 5H).

分析: $C_{33}H_{47}N_3O_4$:

计算: C, 72.10; H, 8.62; N, 7.64.

实测: C, 71.84; H, 8.49; N, 7.67.

实施例 14

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2'', 3''-二氯苯基)戊基]十
氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 80mg (0.20mmol) 制备
例 1B 的化合物, 38mg (0.20mmol) 2,3-二氯苯甲酸, 41mg (0.
20mmol) DCC 和 27mg (0.20mmol) $HOBT \cdot H_2O$ 在 3ml 无水四氢
呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (2mm 板; 梯度洗脱
剂: 2.5-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 95mg 白色泡沫。
产率: 84%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.16 (s, 9H), 1.17-2.05 (m, 12H),
2.20-2.38 (m, 2H), 2.50-2.75 (m, 2H),
2.95-3.10 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 1H),
3.69 (s, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H),
4.58-4.72 (m, 1H), 5.77 (s, 1H),
6.98-7.47 (m, 9H).

MS (FD): m/e 574 (M^+), 473 (100).

实施例 15

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-三氟甲基苯基)戊基]
十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例1所详述的方法,用80mg(0.20mmol)制备例1B的化合物,38mg(0.20mmol)2-三氟甲基苯甲酸,41mg(0.20mmol)DCC和27mg(0.20mmol)HOBT·H₂O在3ml无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱(2mm板;梯度洗脱剂:2.5—5%甲醇的二氟甲烷溶液)纯化,得到72mg白色泡沫。

产率:63%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.10 (s, 9H), 1.16-2.05 (m, 14H),
2.15-2.35 (m, 2H), 2.45-2.70 (m, 2H),
2.92-3.05 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 1H),
3.70 (br.s, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H),
4.58-4.70 (m, 1H), 5.90 (s, 1H),
7.00-7.65 (m, 10H).

MS(FD): m/e 573 (M⁺, 100).

分析: C₃₂H₄₂N₃O₃F₃:

计算: C, 67.00; H, 7.38; N, 7.32.

实测: C, 67.11; H, 7.09; N, 7.10.

实施例 16

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-氧代-3''-甲基-吡啶-4''-基)戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例1所详述的方法,用14.7mg(0.037mmol)制备例1B的化合物,5.6mg(0.037mmol)制备例12F的标题化合物,7.6mg(0.037mmol)DCC和4.9mg(0.037mmol)HOBT·H₂O

在 1.3ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 洗脱剂: 10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 6.5mg 白色固体。

产率: 34%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.00-3.40 (m, 32H), 4.00-4.70 (m, 3H),
5.90-6.10 (m, 1H), 6.90-7.40 (m, 8H).

MS(FD): m/e 537 (M^+ , 100).

实施例 17

$[(3\text{S}-(3\text{R}^*, 4\text{aR}^*, 8\text{aR}^*, 2'\text{S}^*, 3'\text{R}^*))]-2-[2'-\text{羟基}-3'-\text{苯基甲基}-4'-\text{氮杂}-5'-\text{氧代}-5'-(2'', 6''-\text{二氯}-3''-\text{羟基苯基})\text{戊基}]\text{十氢异喹啉}-3-N-\text{叔丁基甲酰胺}$

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 48mg (0.12mmol) 制备例 1B 的化合物, 25mg (0.12mmol) 制备例 13 的标题化合物, 2.5mg (0.12mmol) DCC 和 16mg (0.12mmol) $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 2-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 14mg 所需的标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.9-2.15 (m, 23H), 2.22-2.85 (m, 4H),
2.95-3.10 (m, 2H), 3.30-3.58 (m, 1H),
3.98-4.12 (m, 1H), 4.56-4.75 (m, 1H),
5.60-5.82 (m, 1H), 6.60-6.79 (m, 1H),
6.90-7.40 (m, 6H).

IR (CHCl_3): 3010, 2937, 1644, 1606, 1605, 1497, 1474,
1454, 1433, 1417, 1341, 1313, 1274, 1252,

1161, 1093, 1074, 1027, 991 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 590 (M^+ , 100).

实施例 18

[3S-(3*R*', 4*aR*', 8*aR*', 2'*S*', 3'*R*')] - 2 - [2'-羟基 - 3'-苯基甲基 - 4'-氮杂 - 5'-氧代 - 5'-(2''-甲基 - 3''-氨基苯基)戊基] + 氢异噻啉 - 3 - *N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 100mg (0.25mmol) 制备例 1B 的化合物, 38mg (0.25mmol) 3-氨基-2-甲基苯甲酸, 34mg (0.25mmol) *HOBt* · H_2O 和 52mg (0.25mmol) *DCC* 在 3ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物, 不同的是反应在 76mg (0.75mmol) 三乙胺存在下进行。所得产物用径向色谱 (2mm 板; 梯度洗脱剂: 2-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 78mg 灰白色泡沫。

产率: 58%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.19 (s, 9H), 1.20-2.08 (m, 15H),
2.20-2.35 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H),
2.92-3.05 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 1H),
3.61 (br.s, 1H), 3.93-4.20 (m, 2H),
4.45-4.58 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.44 (d,
 $J=7.5$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
6.90 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.17-7.36 (m,
6H).

MS(FD): m/e 535 (M^+ , 100).

实施例 19

$[2S-(2R', 2'S', 3'S')] - 1 - [2' - \text{羟基} - 3' - \text{苯硫基甲基} - 4' - \text{氮杂} - 5' - \text{氧代} - 5' - (3'' - \text{羟基} - 2'' - \text{甲基苯基}) \text{戊基}] - 4 - \text{吡啶} - 3'' - \text{基甲基哌嗪} - 2 - N - \text{叔丁基甲酰胺}$

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 50mg (0.11mmol) 制备例 6B 的化合物, 16mg (0.11mmol) 制备例 9C 的化合物, 14mg (0.11mmol) $HOBT \cdot H_2O$ 和 22mg (0.11mmol) DCC 在 2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。所得产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 5-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 35mg 灰白色泡沫。产率: 55%。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.45-2.85 (m, 7H), 3.20-3.35 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.00-5.40 (br.s, 1H), 6.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.92 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12-7.43 (m, 7H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.78 (br.s, 1H), 8.48-8.58 (m, 2H).
MS (FD): m/e 606 (M^+ , 100).

实施例 20

$[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2' - \text{羟基} - 3' - \text{苯基甲基} - 4' - \text{氮杂} - 5' - \text{氧代} - 5' - (2'' - \text{异丙基} - 3'' - \text{羟基苯基}) \text{戊基}] - 10 - \text{氢异喹啉} - 3 - N - \text{叔丁基甲酰胺}$

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 55mg (0.137mmol) 制备例 1B 的化合物, 24.7mg (0.137mmol) 制备例 18B 的化合物, 28.25mg (0.137mmol) DCC 和 18.5mg (0.137mmol) HOBt · H₂O 在 8ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 洗脱剂: 3% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 46mg 白色泡沫。

产率: 60%.

$[\alpha]_D$ -84.61 (c=2.60, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.19 (d, J=3.7 Hz, 3H),
1.21 (d, J=3.75 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H),
1.27-1.51 (m, 7H), 1.61-2.00 (m, 6H),
2.26-2.35 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H),
2.91-3.03 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H),
3.96 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.82 (br.s,
1H), 5.93 (br.s, 1H), 6.23 (d, J=8.53 Hz,
1H), 6.46 (d, J=7.15 Hz, 1H), 6.66 (d,
J=7.17 Hz, 1H), 6.86 (t, J=7.74 Hz, 1H),
7.21-7.31 (m, 5H).

IR (CDCl₃): 3427, 3322, 3028, 3008, 2930, 2868, 1660,
1603, 1582, 1513, 1455, 1393, 1366, 1304,
1278, 1245, 1088, 1059 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 564 (M⁺, 100).

分析: C₃₄H₄₉N₃O₄:

计算: C, 72.43; H, 8.76; N, 7.45;

实测: C, 72.13; H, 8.85; N, 7.30.

实施例 21

[3S-(3R',4aR',8aR',2'S',3'R')] - 2-[2'-羟基-3'-
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-丁基-3''-羟基苯基)
戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 91mg(0.227mmol)制
备例 1B 的化合物, 44mg(0.227mmol)制备例 16B 的化合物, 46.
7mg(0.227mmol)DCC 和 30.6mg(0.227mmol)HOBT · H₂O 在
10ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱(1mm
板; 梯度洗脱剂: 4-7% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 72mg
白色泡沫。

产率: 55%.

$[\alpha]_D$ -77.36 (c=0.36, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.84 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H),
1.29-2.00 (m, 18H), 2.27 (m, 2H),
2.48-2.69 (m, 4H), 2.99 (m, 2H),
3.29 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.49 (m, 1H),
5.85 (s, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.75 (d,
J=7.19 Hz, 1H), 6.86 (t, J=7.67 Hz, 1H),
7.21-7.31 (m, 5H).

IR (KBr): 3303 (br.), 3087, 3029, 2927, 2862, 1647,
1583, 1520, 1455, 1366, 1281, 1209, 1108, 735,
698 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 578 (M^+ , 100).

HR MS(FAB): m/e for $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

计算: 578.3958;

实测: 578.3962.

实施例 22

[3*S*-(3*R**, 4*aR**, 8*aR**, 2'*S**, 3'*R**)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-丙基-3''-羟基苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 67mg (0.167mmol) 制备例 1*B* 的化合物, 30mg (0.167mmol) 制备例 17*B* 的化合物, 34mg (0.167mmol) DCC 和 23mg (0.167mmol) HOBT · H₂O 在 4ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱(1mm 板; 洗脱剂: 3% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 75mg 白色泡沫。

产率: 80%.

$[\alpha]_D$ -43.75 ($c=0.160$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.21-2.04 (m, 15H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.49-2.58 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.12$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

IR (KBr): 3287 (br.), 3086, 2932, 2868, 1681, 1558, 1456, 1368, 1334, 1291, 1261, 1218, 1169, 1101, 1042, 776, 734, 552 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 564 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): m/e for $C_{34}H_{50}N_3O_4$:

计算: 564.3801;

实测: 564.3789.

实施例 23

[3S-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*S'*)]-2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 70mg (0.16mmol) 制备
例 8G 的化合物, 24.6mg (0.16mmol) 制备例 9C 的化合物, 33mg
(0.16mmol) DCC 和 22mg (0.16mmol) *HOBt* · H_2O 在 4ml 四氢呋
喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 洗脱剂:
3% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 54mg 白色泡沫。

产率: 60%.

$[\alpha]_D$ -119.23 ($c=0.26$, MeOH).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.09 (s, 9H), 1.12-1.79 (m, 12H),
1.93-2.02 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H),
2.31 (s, 3H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.91 (m,
1H), 3.42 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.07 (m,
1H), 4.47 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.51
(br.s, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.06 (m, 2H),
7.17-7.32 (m, 4H), 7.45 (m, 2H).

IR (KBr): 3297, 2925, 2862, 1627, 1586, 1530, 1482, 1466,
1439, 1366, 1287, 1221, 1156, 1119, 1026, 801,
735, 689 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 568 (M^+ , 100).

HR MS(FAB) for $C_{32}H_{46}N_3O_4S$:

计算: 568.3209;

实测: 568.3182.

实施例 24

[3*S*-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*S'*)]-2-[2'-羟基-3'-(萘-2-基硫代甲基)-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 70mg (0.145mmol) 制备例 7B 的化合物, 22mg (0.145mmol) 制备例 9C 的化合物, 29mg (0.145mmol) DCC 和 19mg (0.145mmol) HOBT · H_2O 在 4ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用快速色谱(梯度洗脱剂: 5-15% 丙酮的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 65mg 白色固体。

产率: 73%.

$[\alpha]_D$ -112.00 ($c=0.25$, MeOH).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.10 (s, 9H), 1.15-1.80 (m, 12H),

1.93- 2.06 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H),

2.29 (s, 3H), 2.42-2.61 (m, 2H), 2.94 (d,

1H), 3.51 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.10

(m, 1H), 5.36 (br.s, 1H), 5.53 (br.s, 1H),

6.79 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.21 (d,

$J=8.83$ Hz, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.73

(m, 3H), 7.90 (s, 1H).

IR (KBr): 3427, 3311 (br), 2929, 2864, 1703, 1661, 1587, 1514, 1456, 1393, 1366, 1276, 1200, 1177, 1146,

1119, 1070, 1042 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 618 (M^+ , 100).

分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_4$:

计算: C, 69.98; H, 7.67; N, 6.80.

实测: C, 69.92; H, 7.72; N, 6.75.

实施例 25

[2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)]-1-[2'-羟基-3'-(萘-2-基硫代甲基)-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]哌啶-2-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 28mg (0.065mmol) 制备例 2G 的化合物, 10mg (0.065mmol) 制备例 9C 的化合物, 13.5mg (0.065mmol) DCC 和 9mg (0.065mmol) HOBt · H_2O 在 2ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 洗脱剂: 2% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 23mg 白色泡沫。

产率: 63%.

$[\alpha]_{\text{D}} -233.33$ ($c=0.09$, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.17 (s, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 6H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.50-3.72 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.77-6.87 (m, 3H), 7.00 (d, $J=8.65$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.88 (s, 1H).

IR (KBr): 3329, 2934, 2857, 1646, 1586, 1522, 1457, 1364,

1284, 1223, 1133, 1072, 944, 835, 811, 744,
474 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 564 (M^+ , 100).

HR MS(FAB) for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:

计算: 564.2896;

实测: 564.2916.

实施例 26

[2S-(2R', 2'S', 3'R')] - 1 - [2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-
-氮杂-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-4-(吡啶-3'''-
基甲基)哌嗪-2-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所述的方法, 用 65mg (0.148mmol) 制
备例 5E 的化合物, 22.5mg (0.148mmol) 制备例 9C 的化合物, 30.
5mg (0.148mmol) DCC 和 20mg (0.148mmol) HOBT · H_2O 在 5ml
四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 洗
脱剂: 3% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 64mg 白色泡沫。

产率: 75%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.30 (m,
1H), 2.49-2.98 (m, 11H), 3.33 (m, 1H),
3.46 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H),
6.29 (d, $J=9.16$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=7.23$
Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.79$ Hz, 1H), 6.83 (t,
 $J=7.84$ Hz, 1H), 7.17-7.31 (m, 7H), 7.60
(m, 1H), 7.95 (br.s, 1H), 8.50-8.55 (m,
2H).

MS(FD): m/e 574 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): m/e for $C_{33}H_{44}N_5O_4$:

计算: 574.3393;

实测: 574.3373.

实施例 27

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-乙基-3''-羟基苯基)
戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺单甲磺酸盐

向 35.1mg (0.064mmol) 实施例 3 标题化合物的 2 μ l 无水二氯
甲烷冷(0℃)溶液中滴加 134ml (0.067mmol) 0.5M 甲磺酸的二氯
甲烷溶液。将所得反应物减压浓缩至干(0.2-0.1 毛), 得到 38mg
(粗)浅黄色泡沫。

产率: 90%.

1H NMR (CD_3OD): δ 0.91 (t, $J=7.39$, 3H), 1.29 (s, 9H),
1.30-3.20 (m, 21H), 4.00-4.40 (m, 2H),
6.47 (d, $J=7.30$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.78$
Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.78$ Hz, 1H),
7.15-7.32 (m, 5H).

实施例 28

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺单甲磺酸盐

基本上按照实施例 27 所详述的方法制备标题化合物, 用

125mg (0.23mmol) 实施例 13 的标题化合物的 5ml 无水二氯甲烷溶液和 240 μ l (0.24mmol) 1.0M 甲磺酸的二氯甲烷溶液, 得到 136mg (粗) 灰白色泡沫。

产率: 95%.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1.12 (s, 9H), 1.10-2.20 (m, 16H),
2.60-2.75 (m, 4H), 3.10-3.50 (m, 6H),
3.60-3.70 (m, 1H), 3.90-4.30 (m, 3H),
6.53 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J=7.87$
Hz, 1H), 6.89 (t, $J=7.82$ Hz, 1H).

实施例 29

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-苯基)戊基]十
氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 15mg (0.034mmol) 制
备例 8G 的化合物, 4.7mg (0.034mmol) 邻甲苯酸, 7.13mg (0.
034mmol) DCC 和 4.7mg (0.034mmol) HOBt \cdot H_2O 在 2.5ml 四氢
呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 洗脱
剂: 10% 丙酮的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 16mg 白色泡沫。

产率: 84%.

$[\alpha]_{\text{D}} -80.00$ ($c=0.15$).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H), 1.08-1.80 (m, 11H),
1.93 (m, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.44 (m, 1H),
2.49 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.94 (m, 1H),

3.47 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.03 (m, 1H),
4.50 (m, 1H), 5.45 (br.s, 1H), 7.12-7.32
(m, 7H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.51 Hz,
1H).

IR (KBr): 3327, 2928, 2852, 1627, 1574, 1535, 1481, 1364,
1311, 1275, 1225, 1088, 737 cm^{-1} .

HR MS(FAB) for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: 552.3260;

实测: 552.3272.

实施例 30

[3S-(3*R*', 4*aR*', 8*aR*', 2'S', 3'S')] - 2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[3''-甲基-吡啶-4''-
基)]戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 15mg (0.034mmol) 制
备例 8G 的化合物, 6.69mg (0.048mmol) 制备例 19 的标题化合物,
7.13mg (0.034mmol) DCC 和 4.7mg (0.034mmol) $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在
1.5ml 四氢呋喃和 1ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。所得粗产
物用径向色谱(1mm 板; 梯度洗脱剂: 3-5% 甲醇的二氯甲烷溶
液)纯化, 得到 10mg 白色泡沫。

产率: 52%.

$[\alpha]_{\text{D}} -95.65$ ($c=0.115$).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.00 (s, 9H), 1.20-1.77 (m, 12H),
1.99 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.44 (m, 5H),
2.92 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.84 (m, 1H),
4.13 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.39 (s, 1H),
7.20-7.46 (m, 6H),

7.75 (d, $J=8.94$ Hz, 1H), 8.46 (m, 2H).

IR (KBr): 3307, 2925, 2860, 1653, 1542, 1481, 1439, 1391, 1365, 1281, 1224, 1058, 1041, 738, 691, 669 cm^{-1} .

HR MS (FAB) for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:

计算: 553.3212;

实测: 553.3222.

实施例 31

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(喹啉-5''-基)戊基] + 氢
异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 15mg (0.034mmol) 制备例 8G 的化合物, 6.0mg (0.034mmol) 制备例 20 的标题化合物, 7.13mg (0.034mmol) DCC 和 4.7mg (0.034mmol) HOBT · H_2O 在 2ml 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 3-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 15mg 白色泡沫。

产率: 74%.

$[\alpha]_{\text{D}}$ -99.50 ($c=0.201$).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.74 (s, 9H), 1.15-1.79 (m, 12H),

1.97 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.36 (m, 1H),

2.54 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.45 (m, 1H),

3.99 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.62 (m, 1H),

5.29 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 3H),

7.40-7.50 (m, 3H), 7.70 (m, 1H),

7.89 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.91 (m, 2H).
 IR (KBr): 3299, 2923, 2862, 1644, 1546, 1481, 1439, 1390, 1327, 1279, 1222, 1207, 1037, 810, 735, 689 cm^{-1} .
 HR MS (FAB) for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:
 计算: 589.3212;
 实测: 589.3237.

实施例 32

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2-[2'-羟基-3'-苯
 硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-四氢喹啉-
 5''-基)戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 18mg (0.04mmol) 制备
 例 8G 的化合物, 7.38mg (0.04mmol) 制备例 21 的标题化合物, 8.
 56mg (0.4mmol) DCC 和 5.61mg (0.04mmol) HOBT · H_2O 在 2ml
 四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯
 度洗脱剂: 3-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 12mg 白色泡
 沫。

产率: 50%.

$[\alpha]_{\text{D}} -98.59$ ($c=0.142$).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.13 (s, 9H), 1.14-2.04 (m, 15H),
 2.19 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.57 (m, 1H),
 2.75 (m, 1H), 2.90-3.09 (m, 2H),
 3.26 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.75 (m, 1H),
 4.01-4.14 (m, 2H), 4.42 (m, 1H),

5.56 (s, 1H), 6.49 (d, $J=7.96$ Hz, 1H),

6.80 (d, $J=7.40$ Hz, 1H),

6.93 (t, $J=7.72$ Hz, 1H),

7.08 (d, $J=8.39$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H),

7.27 (m, 2H), 7.42 (d, 2H).

IR (KBr): 3327, 2928, 2852, 1629, 1590, 1519, 1481, 1449, 1364, 1310, 1275, 1229, 1087, 738, 690 cm^{-1} .

HR MS (FAB) for $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:

计算: 593.3525;

实测: 593.3552.

实施例 33

$[\text{2S}-(\text{2R}^*, \text{2'S}^*, \text{3'S}^*)]-1-[\text{2'-羟基}-3'-\text{苯硫基甲基}-4'-\text{氮杂}-5'-\text{氧代}-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-\text{四氢喹啉}-5''-\text{基})\text{戊基}]-4-(\text{吡啶}-3'''-\text{基甲基})\text{哌嗪}-2-N-\text{叔丁基甲酰胺}$

向含有 45mg (0.10mmol) 制备例 6B 的化合物, 18mg (0.10mmol) 1,2,3,4-四氢喹啉-5-羧酸, 30mg (0.30mmol) 三乙胺和 14mg (0.10mmol) $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的 2ml 无水四氢呋喃冷 (-10°C) 溶液中加入 22mg (0.11mmol) DCC。将所得反应混合物在室温下搅拌大约 24 小时, 然后减压浓缩, 得到残余物。将此残余物重新溶于乙酸乙酯中并用硅藻土过滤。滤液相继用饱和碳酸氢钠(两次), 盐水萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 2.5—5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 33mg 灰白色泡沫。

产率: 62%.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.29 (s, 9H), 1.79-1.97 (m, 2H),
 2.26-3.00 (m, 11H), 3.20-3.50 (m, 9H),
 3.95-4.05 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H),
 6.43-6.62 (m, 2H), 6.89 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
 7.12-7.35 (m, 6H), 7.41 (d, $J=7.7$ Hz, 2H),
 7.57-7.70 (m, 2H), 8.50-8.58 (m, 2H).

MS(FD): m/e 631 (M^+ , 100).

实施例 34

[2S-(2*R**, 2'*S**, 3'*S**)]-1-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(喹啉-5''-基)戊基]-4-(吡啶-3'''-基甲基)哌嗪-2-*N*-叔丁基甲酰胺

从实施例 33 中分离标题化合物, 得到 13mg 灰白色泡沫。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 1.18 (s, 9H), 2.27-2.90 (m, 9H),
 3.17-3.60 (m, 5H), 4.07-4.19 (m, 1H),
 4.40-4.55 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H),
 6.90-7.68 (m, 11H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz,
 1H), 8.48-8.60 (m, 2H), 8.80 (d, $J=8.4$ Hz,
 1H), 8.89-8.97 (m, 1H).

MS(FD): m/e 527 (M^+ , 100).

实施例 35

[2S-(2*R**, 2'*S**, 3'*S**)]-1-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[3''-甲基-哌啶-4''-基]]戊基]-4-(吡啶-3'''-基甲基)哌嗪-2-*N*-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例1所详述的方法,用20.3mg(0.148mmol)制备例19的化合物,70mg(0.148mmol)制备例19的标题化合物,31mg(0.148mmol)DCC和20mg(0.148mmol)HOBT·H₂O在含有62ml三乙胺的四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱(2mm板;梯度洗脱剂:2.5—15%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到48mg白色泡沫。

产率:55%。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (s, 9H), 2.30-2.90 (m, 12H),
3.16-3.50 (m, 5H), 4.02-4.10 (m, 1H),
4.30-4.42.41 (m, 1H), 4.85 (br.s, 1H),
6.90-7.60 (m, 10H),
8.38-8.57 (m, 3H)。

MS(FAB): m/e 591.4 (M⁺, 100)。

实施例36

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''-N-(甲基磺酰基)氨基苯基]]戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例1所详述的方法,用70mg(0.17mmol)制备例1B的化合物,40mg(0.17mmol)制备例22的标题化合物,35mg(0.17mmol)DCC和23mg(0.17mmol)HOBT·H₂O在2ml无水四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱(2mm板;梯度洗脱剂:1—5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到72mg灰白色固体。

产率: 69%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.14 (s, 9H), 1.19-2.38 (m, 19H),
2.50-2.70 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 4H),
3.43-3.55 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H),
4.58-4.70 (m, 1H), 5.66 (s, 1H),
6.37 (br.s, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H),
7.10-7.39 (m, 6H),
7.48 (d, $J=8.16$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3691, 3600-3300 (br.), 2929, 2866, 1672, 1603,
1513, 1455, 1393, 1368, 1327, 1277, 1154, 1047,
972, 909, 877 cm^{-1} .

MS(FD): m/e (M^+ , 100).

实施例 37

$[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[2'-\text{羟基}-3'-\text{苯基甲基}-4'-\text{氮杂}-5'-\text{氧代}-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-\text{四氢噻啉}-5''-\text{基})\text{戊基}]-\text{十氢异噻啉}-3-N-\text{叔丁基甲酰胺}$

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 18.5mg (0.046mmol) 制备例 1B 的化合物, 8.14mg (0.046mmol) 制备例 20 的标题化合物, 9.48mg (0.046mmol) DCC 和 6.21mg (0.046mmol) HOBT · H_2O 在 2ml 无水四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 2-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 11mg 泡沫。

产率: 43%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20 (s, 9H), 1.25-2.02 (m, 15H),
 2.28 (m, 2H), 2.46-2.70 (m, 4H),
 2.99 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.35 (m, 1H),
 3.98 (m, 1H), 4.49 (m, 1H),
 5.75 (br.s, 1H), 6.38 (m, 3H),
 6.83 (t, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H).

实施例 38

$[\text{3S}-(\text{3R}^*, \text{4aR}^*, \text{8aR}^*, \text{2'S}^*, \text{3'S}^*)]-2-[2'-\text{羟基}-3'-\text{苯硫基甲基}-4'-\text{氮杂}-5'-\text{氧代}-5'-[6''-\text{甲基}-(1'', 2'', 3'', 4''-\text{四氢噻啉}-5''-\text{基})]\text{戊基}]\text{十氢异噻啉}-3-N-\text{叔丁基甲酰胺}$

基本上按照实施例 1 所详述的方法, 用 15mg (0.035mmol) 制备例 8G 的化合物, 6.5mg (0.035mmol) 6-甲基-1,2,3,4-四氢-5-噻啉羧酸, 7.15mg (0.035mmol) DCC 和 4.71mg (0.035mmol) $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 2ml 四氢呋喃和 1ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱 (1mm 板; 梯度洗脱剂: 3-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 12.5mg 白色固体。

产率: 60%.

HR MS (FAB) for $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:

计算: 603.3369;

实测: 603.3384.

实施例 39

$[\text{3S}-(\text{3R}^*, \text{4aR}^*, \text{8aR}^*, \text{2'S}^*, \text{3'S}^*)]-2-[2'-\text{羟基}-3'-\text{苯硫基甲基}-4'-\text{氮杂}-5'-\text{氧代}-5'-[2'', 6''-\text{二甲基}-3''-\text{羟基}$

苯基]戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺

基本上按照实施例1所述的方法,用20mg(0.046mmol)制备例8G的化合物,11.53mg(0.0694mmol)2,6-二甲基-3-羟基苯甲酸,9.54mg(0.046mmol)DCC和6.25mg(0.046mmol)HOBT·H₂O在3ml四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱(1mm板;洗脱剂:4%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到14mg白色固体。

产率:52%.

HR MS (FAB) for C₃₃H₄₈N₃O₄S:

计算: 582.3375;

实测: 582.3373.

实施例40

[2R'-(2'R*,3'S*)]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''-羟基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例40所述的方法,用100mg(0.29mmol)制备例24D的化合物,44mg(0.29mmol)制备例23C的化合物,60mg(0.29mmol)DCC和39mg(0.29mmol)1-羟基苯并三唑水合物(HOBT·H₂O)在4ml无水四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产物用径向色谱(2mm板;梯度洗脱剂:2-5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到58mg白色粉末。

产率:42%.

[α]_D 2.34° (c=3.4, MeOH).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.47 (s, 9H), 1.88 (s, 3H),

2.70-2.80 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 3H),
3.25-3.30 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H),
4.35-4.45 (m, 1H), 4.84 (s, 1H),
6.55-6.58 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.0 Hz, 1H),
6.94 (t, J=7.8 Hz, 1H),
7.15-7.45 (m, 11H).

IR (CHCl₃): 3580, 3550-3100 (br), 2929, 2865, 1662, 1596,
1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157,
1047, 879, 839 cm⁻¹.

MS(FD): 475 (M⁺, 100).

HR MS(FAB): m/e for C₂₉H₃₅N₂O₄:

计算: 475.2597;

实测: 475.2610.

实施例 41

[2R'-(2'R*,3'S*)]-N-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-苯基
甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''-羟基甲基苯基]
戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 40 所述的方法, 用 95mg(0.28mmol)制
备例 24D 的化合物, 65mg(0.28mmol)制备例 27B 的化合物,
58mg(0.28mmol)DCC 和 38mg(0.29mmol)HOBT·H₂O 在 2ml 含
有 0.2ml 二甲基甲酰胺的四氢呋喃中制备标题化合物。所得粗产
物用径向色谱(2mm 板; 洗脱剂: 4% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,
得到 64.6mg 所需的标题化合物。

产率: 47%.

$[\alpha]_D -0.003$ ($c=1.02$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H), 1.98 (s, 3H),

2.70-2.85 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 2H),

3.25-3.35 (m, 1H), 3.85-3.97 (m, 1H),

4.00-4.10 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 1H),

4.50 (s, 2H), 6.98-7.43 (m, 11H),

8.06-8.18 (m, 1H)

MS(FD): m/e ($M^+ +1$, 490).

分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$:

计算: C, 73.74; H, 7.43; N, 5.52;

实测: C, 74.00; H, 7.49; N, 5.68.

实施例 42

$[(2R'-(2'R'',3'S'))]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''-氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

向 50mg (0.12mmol) 制备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺冷(0℃)溶液中加入 22mg (0.14mmol) 2-甲基-3-氨基苯甲酸, 16mg (0.12mmol) HOBt, 22mg (0.12mmol) EDC 和 0.081ml (0.58mmol) 三乙胺。将所得反应混合物在 0℃ 搅拌大约 1 小时并在室温下搅拌 16 小时。然后用水淬灭混合物并用乙酸乙酯萃取。分离得到的层, 将有机层干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗残余物。此残余物用快速色谱(洗脱剂: 3% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 52mg 白色固体($m. p.$ 105-106℃)。

产率: 80%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.40 (m, 7H),
 6.86 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H),
 5.93 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.02 (m, 1H),
 3.68 (br.s, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.12 (s, 2H),
 3.04 (dd, $J=13.4, 10.1$ Hz, 1H),
 2.92 (dd, $J=13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H),
 1.50 (s, 9H).

IR (KBr): 3304, 3068, 1633, 1516, 1321, 1221, 1076, 746 cm^{-1} .

分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 71.32; H, 6.71; N, 7.56;

实测: C, 71.54; H, 6.83; N, 7.32.

实施例 43

$[(2R'-(2'R^*,3'S^*))]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-苯-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''- N (甲基)氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 42mg (0.26mmol) 制备例 28 的化合物, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 2% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 102mg 白色固体(*m. p.* 111–113°C)。

产率: 76%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 2H),
 7.52-7.21 (m, 9H), 7.00 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
 6.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H),
 6.41 (d, $J=9.1$ Hz, 1H),
 6.09 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H),
 4.48 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.69 (s, 1H),
 3.50 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.85 (s, 3H),
 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 71.67; H, 6.89; N, 7.37;

实测: C, 71.92; H, 6.74; N, 7.42.

实施例 44

$[(2R'-(2'R',3'S'))]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-氟-3''-氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 48mg (0.28mmol) 2-氟-3-氨基苯甲酸, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 2% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 97mg 白色固体 (*m. p.* 107-108°C)。

产率: 72%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (m, 2H),
 7.61-7.23 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
 6.78 (m, 1H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),

6.05 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H),
4.51 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 (m, 1H),
3.51 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

分析: $C_{32}H_{34}ClN_3O_3S$:

计算: C, 66.71; H, 5.95; N, 7.29;

实测: C, 66.85; H, 6.06; N, 7.42.

实施例 45

$[2R'-(2'R^*,3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-溴-3''-氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 61mg (0.28mmol) 2-溴-3-氨基苯甲酸, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 2% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 102mg 白色固体 (*m. p.* 110–112°C)。

产率: 71%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (m, 2H),
7.60–7.25 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.78 (m, 1H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
6.1 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H),
4.52 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (m, 1H),
3.50 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

分析: $C_{32}H_{34}BrN_3O_3S$:

计算: C, 61.93; H, 5.52; N, 6.77;

实测: C, 61.82; H, 5.83; N, 6.63.

实施例 46

$[2R'-(2'R^*, 3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''-羟基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 75mg (0.18mmol) 制备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 32mg (0.21mmol) 制备例 23C 的化合物, 24mg (0.18mmol) *HOBt*, 34mg (0.18mmol) *EDC* 和 0.12ml (0.88mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 52mg 白色固体(*m. p.* 119–120°C)。

产率: 53%.

IR (KBr): 3297, 1636, 1518, 1284, 1221, 1073, 746 cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.48 (m, 6H),

6.79 (m, 4H), 6.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H),

6.23 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.50 (m, 1H),

4.02 (m, 1H), 3.49 (m, 3H),

3.03 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H),

2.97 (dd, $J=13.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H),

1.49 (s, 9H).

分析: $C_{33}H_{36}N_2O_4S$:

计算: C, 71.19; H, 6.52; N, 5.03;

实测: C, 70.95; H, 6.59; N, 4.87.

实施例 47

[2*R'*-(2'*R'*, 3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-5''-氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25*E* 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 44mg (0.28mmol) 制备例 29 的标题化合物, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 2% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 101mg 白色固体(*m. p.* 106–107°C)。

产率: 79%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (m, 3H),
7.40–7.25 (m, 7H), 6.85 (t, *J*=9.0 Hz, 1H),
6.62 (d, *J*=7.7 Hz, 1H),
6.43 (d, *J*=9.0 Hz, 1H),
6.08 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H),
4.51 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.70 (br.s, 2H),
3.50 (m, 3H), 3.04 (dd, *J*=13.3, 10.1 Hz, 1H),
2.92 (dd, *J*=13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H),
1.50 (s, 9H).

分析: C₃₃H₃₇N₃O₃S:

计算: C, 71.32; H, 6.71; N, 7.56;

实测: C, 71.64; H, 6.93; N, 7.45.

实施例 48

$[2R'-(2'R^*,3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基-3''-羟基苯基]戊基]-1-萘酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 100mg (0.21mmol) 制备例 26D 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 35mg (0.23mmol) 制备例 23C 的标题化合物, 29mg (0.21mmol) *HOBt*, 40mg (0.21mmol) *EDC* 和 0.15ml (1.10mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1.5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 106mg 白色固体 (*m. p.* 115–117°C)。

产率: 82%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (m, 2H),
7.53–7.24 (m, 11H), 6.85 (t, $J=7.6$ Hz, 1H),
6.73 (m, 1H), 6.63 (d, $J=5.7$ Hz, 1H),
6.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H),
5.90 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.09 (m, 1H),
3.48 (m, 2H), 3.10 (dd, $J=12.9, 9.7$ Hz, 1H),
2.88 (dd, $J=12.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H),
1.46 (s, 9H).

分析: $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

计算: C, 73.24; H, 6.31; N, 4.62;

实测: C, 73.46; H, 6.70; N, 4.35.

实施例 49

$[2R'-(2'R^*,3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2"-氯-3"-氨基苯基]戊基]-1-萘酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 100mg (0.21mmol) 制备例 26D 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 39mg (0.23mmol) 2-氯-3-氨基苯甲酸, 29mg (0.21mmol) *HOBt*, 40mg (0.21mmol) *EDC* 和 0.15ml (1.10mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1.5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 97mg 白色固体 (*m. p.* 110–112°C)。

产率: 74%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.81 (m, 4H),
7.75–7.21 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.75 (m, 1H), 6.51 (d, $J=8.2$ Hz, 1H),
6.12 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H),
4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (m, 1H),
3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

分析: $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 69.05; H, 5.79; N, 6.71;

实测: C, 69.21; H, 5.85; N, 6.54.

实施例 50

$[2R'-(2'R^*,3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-

—基硫代甲基—4'—氨基—5'—氧代—5'—[3''—氨基苯基]戊基]
苯甲酰胺

基本上按照实施例42所述的方法,用100mg(0.23mmol)制备例25E化合物的2.0ml二甲基甲酰胺溶液,38mg(0.28mmol)3—氨基苯甲酸,32mg(0.23mmol)HOBt,45mg(0.23mmol)EDC和0.16ml(1.20mmol)三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂:2%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到90mg白色固体(*m. p.* 101—102°C)。

产率:72%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (m, 2H),
7.61–7.22 (m, 10H), 6.96 (t, $J=7.7$ Hz, 1H),
6.76 (m, 1H), 6.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.04 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H),
4.5–4.4 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.15 (m, 1H),
3.50 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 1.49 (s, 9H)。

分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 70.95; H, 6.51; N, 7.76;

实测: C, 71.21; H, 6.72; N, 7.72。

实施例51

[2*R'*—(2'*R'*, 3'*S'*)]—*N*—叔丁基—2—[2'—羟基—3'—茶—2—基硫代甲基—4'—氨基—5'—氧代—5'—[3''—羟基苯基]戊基]
苯甲酰胺

基本上按照实施例42所述的方法,用50mg(0.12mmol)制

备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 20mg(0.14mmol)3-羟基苯甲酸, 16mg(0.12mmol)HOBt, 22mg(0.12mmol)EDC 和 0.081ml(0.58mmol)三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 36mg 白色固体(m.p. 125-128°C)。

产率: 57%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 7H), 6.95-7.15 (m, 4H), 6.80 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.03 (dd, $J=13.4$, 10.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=13.4$, 3.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)。

HR MS for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

计算: m/e 675.1294;

实测: m/e 675.1311。

实施例 52

$[(2R'-(2'R', 3'S'))]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-甲基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 50mg(0.12mmol)制备例 25E 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 19mg(0.14mmol)2-甲基苯甲酸, 16mg(0.12mmol)HOBt, 22mg(0.12mmol)EDC 和 0.081ml(0.58mmol)三乙胺制备标题化合物。粗残余物用快速

色谱(洗脱剂: 40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 33mg 白色固体(*m. p.* 85–87°C)。

产率: 52%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.15–7.52 (m, 11H), 7.02 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.48 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

HR MS for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

计算: m/e 673.1501;

实测: m/e 673.1504。

实施例 53

[2*R'*–(2'*R'*, 3'*S'*)]–*N*–叔丁基–2–[2'–羟基–3'–萘–2–基硫代甲基–4'–氮杂–5'–氧代–5'–[2''–甲基–3'', 5''–二氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 50mg (0.12mmol) 制备例 25*E* 化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 23mg (0.14mmol) 2-甲基–3,5–二氨基苯甲酸, 16mg (0.12mmol) *HOBt*, 22mg (0.12mmol) *EDC* 和 0.081ml (0.58mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗油状物用快速色谱(洗脱剂: 5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 28mg 灰白色粉末(*m. p.* 125–128°C)。

产率: 42%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H),
 7.20-7.53 (m, 10H), 6.35 (d, $J=9.3$ Hz, 1H),
 6.15 (br.m, 1H), 6.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H),
 5.92 (s, 1H), 5.83 (d, $J=2.1$ Hz, 1H),
 4.50 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.50 (m, 4H),
 3.03 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 1H),
 2.91 (dd, $J=13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H),
 1.47 (s, 9H).

HR MS for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:

计算: m/e 703.1719;

实测: m/e 703.1733.

实施例 54

$[(2R'-(2'R^*,3'S^*))]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2'',2''-二氟苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所述的方法, 用 75mg(0.18mmol)制备例 25E 化合物的 1.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 40mg(0.21mmol)2, 3-二氟苯甲酸, 24mg(0.18mmol)HOBt, 34mg(0.18mmol)EDC 和 0.12ml(0.88mmol)三乙胺制备标题化合物。粗油状物用快速色谱(梯度洗脱剂: 25-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 75mg 白色固体(m.p. 116-119°C)。

产率: 74%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
 7.20-7.52 (m, 9H),
 7.13 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H),
 7.00 (t, $J=7.8$ Hz, 1H),

6.64 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.88 (br.s, 1H),
4.52 (m, 1H), 4.03 (m, 1H),
3.50 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.00 (m, 2H),
1.44 (s, 9H).

分析: $C_{32}H_{32}Cl_2N_2O_3S$:

计算: C, 64.53; H, 5.42; N, 4.70;

实测: C, 64.54; H, 5.50; N, 4.73.

实施例 55

$[2R'-(2'R^*,3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-氟-5''-氨基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 75mg (0.18mmol) 制备例 25E 化合物的 1.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 36mg (0.21mmol) 制备例 29 的标题化合物, 24mg (0.18mmol) *HOBt*, 34mg (0.18mmol) *EDC* 和 0.12ml (0.88mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗油状物用快速色谱(洗脱剂: 50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 90mg 白色固体(*m. p.* 109–110°C)。

产率: 90%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.21–7.52 (m, 10H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H),
6.73 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 5.92 (br.s, 1H),
4.50 (m, 1H), 3.99 (m, 1H),
3.52 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H),
1.45 (s, 9H).

分析: $C_{32}H_{34}ClN_3O_3S$:

计算: C, 66.71; H, 5.95; N, 7.29;

实测: C, 66.94; H, 6.34; N, 6.92.

实施例 56

$[2R'-(2'R', 3'S')] - N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2''-氟-3''-羟基苯基]戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 42 所详述的方法, 用 75mg (0.18mmol) 制备例 25E 化合物的 1.0ml 二甲基甲酰胺溶液, 36mg (0.21mmol) 制备例 14 的标题化合物, 24mg (0.18mmol) *HOBt*, 34mg (0.18mmol) *EDC* 和 0.12ml (0.88mmol) 三乙胺制备标题化合物。粗油状物用快速色谱(梯度洗脱剂: 25—50% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 71mg 白色固体 (*m. p.* 104—105°C)。

产率: 71%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.7 (m, 3H),
7.19-7.52 (m, 8H), 7.00 (m, 2H),
6.87 (m, 1H), 6.64 (d, $J=9.1$ Hz, 1H),
5.89 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.04 (m, 1H),
3.50 (d, $J=6.1$ Hz, 1H),
3.05 (dd, $J=13.4, 10.2$ Hz, 2H),
2.94 (dd, $J=13.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

$C_{32}H_{33}ClN_2O_4S$:

分析:

计算: C, 66.59; H, 5.76; N, 4.85;

实测: C, 66.64; H, 5.90; N, 4.93.

实施例 57

[2*R'*-(2'*R'*, 3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(异喹啉-5''-基)戊基]苯甲酰胺

向 0.40g (0.95mmol) 制备例 25E 的化合物和 134 μ l (1.22mmol) *N*-甲基吗啉的 15ml 四氢呋喃溶液中加入 0.45g (1.33mmol) 制备例 30C 的化合物。使所得反应混合物反应大约 8 小时, 然后用乙酸乙酯稀释。分离得到的层, 有机层相继用水和盐水洗涤, 然后浓缩, 得到粗产物。此粗产物用快速色谱(硅胶; 洗脱剂: 4% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 0.53g 白色固体 (*m. p.* 109–112°C)。

产率: 97%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.88 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.05 (br.s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.51 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

IR (neat film):

3428, 3019, 2978, 1647, 1514, 1215, 758 cm⁻¹.

HR MS for $C_{35}H_{36}N_3O_3S$ (MH^+):

计算: 578.2477;

实测: 578.2468.

分析: $C_{35}H_{35}N_3O_3S \cdot 0.17 CH_2Cl_2$:

计算: C, 71.33; H, 6.02; N, 7.10; S, 5.41;

实测: C, 71.35; H, 6.00; N, 7.09; S, 5.44.

实施例 58

$[2R'-(2'R^*, 3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-四氢异喹啉-5''-基)戊基]苯甲酰胺

向 0.15g (0.26mmol) 实施例 57 标题化合物的 6ml 乙酸溶液中加入 0.08g (1.27mmol) 氟基硼氢化钠。使所得反应混合物反应大约 1 小时, 然后加入碳酸氢钠饱和溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取所需化合物, 有机萃取物相继用水和盐水洗涤, 然后减压浓缩, 得到泡沫。此泡沫用快速色谱(硅胶; 洗脱剂: 4% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 0.10g 白色固体 (*m. p.* 197—199°C)。

产率: 66%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.50-7.20 (m, 7H), 7.06 (m, 1H),
6.95 (m, 2H), 6.59 (d, $J=9.1$ Hz, 1H),
6.02 (s, 1H), 4.48 (br.s, 1H),
4.00 (br.s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.45 (m, 2H),
3.01 (s, 1H), 2.98 (d, $J=6.0$ Hz, 3H),
2.89 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), OH not observed.

IR (neat film):

3418, 3281, 3019, 1632, 1516, 1215, 756;

HR MS for $C_{35}H_{40}N_3O_3S$:

计算: 582.2790;

实测: 582.2792.

分析: $C_{35}H_{35}N_3O_3S \cdot 0.17 CH_2Cl_2$:

计算: C, 70.85; H, 6.65; N, 7.05; S, 5.38;

实测: C, 70.85; H, 6.74; N, 7.16; S, 5.42.

实施例 59

$[2R'-(2'R^*, 3'S^*)]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-[2-N(甲基)-1'', 2'', 3'', 4''-四氢异喹啉-5''-基]戊基]苯甲酰胺

向 0.11g (0.19mmol) 实施例 57 标题化合物的 3ml 四氢呋喃热 (60°C) 溶液中加入 53mg (1.40mmol) 氨基硼氢化钠和 75 μ l 甲酸。大约 1 小时后, 加入碳酸氢钠饱和溶液淬灭反应混合物。然后用乙酸乙酯萃取所需化合物, 有机萃取物相继用水和盐水洗涤, 然后浓缩, 得到泡沫。此泡沫用快速色谱(硅胶; 洗脱剂: 5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 0.05g 白色非晶形固体 (*m. p.* 110-113°C)。

产率: 44%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.86 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.50-7.20 (m, 7H), 7.00 (m, 3H),
6.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H),
6.13 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H),
4.45 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.54 (s, 2H),
3.46 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 4H),

2.60 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H),
1.44 (s, 9H).

IR (neat film):

3432, 3019, 2976, 1645, 1516, 1215, 756 cm^{-1} .

HRMS for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MH^+):

计算: 596.2947;

实测: 596.2939.

分析: $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.32 \text{CH}_2\text{Cl}_2$:

计算: C, 70.02; H, 6.74; N, 6.75; S, 5.15;

实测: C, 70.03; H, 6.74; N, 6.81; S, 5.24.

实施例 60

[2*R'*-(2'*R'*, 3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-苯基
甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-四氢异喹啉-5''
-基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 58 所详述的方法制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.42 (m, 10H), 7.00 (m, 3H),
6.28 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H),
4.60 (m, 1H), 3.95 (bs, 3H),
2.80-3.20 (m, 7H), 2.62 (m, 1H),
1.47 (s, 9H).

分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{MeOH}$:

计算: C, 72.29; H, 7.77; N, 7.90;

实测: C, 72.61; H, 7.58; N, 7.61.

实施例 61

向 100mg(0.23mmol)制备例 25E 标题化合物的 2.0ml 二甲基甲酰胺冷(0℃)溶液中加入 45mg(0.26mmol)茶-1-羧酸, 32mg(0.23mmol)HOBt, 45mg(0.23mmol)EDC 和 0.16ml(1.20mmol)三乙胺。使所得混合物在 0℃反应大约 1 小时并在室温下反应 16 小时, 然后用 10ml 乙酸乙酯稀释。所得混合物用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 得到残余物。此残余物用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 82mg 白色固体(*m. p.* 92-95℃)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.35 (br.s, 1H), 7.95-7.68 (m, 7H), 7.62-7.30 (m, 10H), 6.71 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.10 (d, 6.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.51 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.0 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

分析: $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$;

计算: C, 74.97; H, 6.29; N, 4.86;

实测: C, 75.13; H, 6.45; N, 4.49.

实施例 62

$[2R'-(2'R', 3'S')] - N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-茶-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(吲哚-4''-基)戊基]

苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 化合物, 42mg (0.26mmol) 制备例 32 的标题化合物, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 43mg 白色固体 (*m. p.* 109–110°C)。

产率: 35%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.45 (br.s, 1H), 7.90 (s, 1H),
7.76 (m, 3H), 7.57–7.23 (m, 10H),
7.19–6.89 (m, 3H), 6.24 (d, $J=6.2$ Hz, 1H),
5.97 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),
3.51 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.49 (s, 9H),

分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 72.18; H, 6.24; N, 7.43;

实测: C, 72.31; H, 6.37; N, 7.22.

实施例 63

[2*R'*–(2'*R'*, 3'*S'*)]–*N*–叔丁基–2–[2'–羟基–3'–苯–2–基硫代甲基–4'–氮杂–5'–氧代–5'–(喹啉–5''–基)戊基]
苯甲酰胺

基本上按照实施例 57 所详述的方法, 用 0.060g (0.15mmol) 制备例 25E 的化合物, 42 μ l (0.38mmol) *N*–甲基吗啉和 0.074g (0.38mmol) 制备例 31 的标题化合物在 2ml 四氢呋喃中制备标题化合

物. 得到 0.045g 白色固体。

产率: 54%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.85 (m, 1H), 8.75 (m, 1H),
8.75 (d, $J=8.21$ Hz, 1H), 8.07 (m, 2H),
7.95 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.64 (m, 2H),
7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 3H),
7.25 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.45 (m, 1H),
4.05 (m, 1H), 3.69 (dd, $J=14$, 3.09 Hz, 1H)
3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

IR (KBr): 3485, 3429, 3279, 3061, 2964, 1638, 1543, 1454,
1364, 1319, 1219, 1072, 806, 746 cm^{-1} .

HR MS for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MH^+):

计算: 578.2477;

实测: 578.2491.

分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$:

计算: C, 71.42; H, 6.20; N, 7.14; S, 5.45;

实测: C, 71.44; H, 6.16; N, 7.19; S, 5.41.

实施例 64

$[(2R'-(2'R',3'S'))-N\text{-叔丁基}-2-(2'\text{-羟基}-3'\text{-萘}-2\text{-基硫代甲基}-4'\text{-氮杂}-5'\text{-氧代}-5'-(1'',2'',3'',4''\text{-四氢异喹啉}-5''\text{-基})\text{戊基})\text{苯甲酰胺}]$

基本上按照实施例 58 所详述的方法, 用 0.023g (0.36mmol) 氟基硼氢化钠, 0.041g (0.07mmol) 实施例 63 的标题化合物和 2ml

乙酸制备标题化合物, 得到 0.024g 白色非晶形固体。

产率: 60%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.42 (m, 6H),
6.79 (t, $J=7.73$ Hz, 1H),
6.54 (d, $J=7.28$ Hz, 1H),
6.44 (d, $J=8.15$ Hz, 2H), 6.10 (br. 1H),
5.91 (br.s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H),
3.48 (m, 2H), 3.24 (t, $J=5.50$ Hz, 2H),
2.89 (m, 4H) 1.85 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

IR (KBr): 3450, 2972, 1638, 1618, 1591, 1512, 1454, 1309,
1119, 1134, 1086, 814, 698, 621cm^{-1} .

HR MS for $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MH^+):

计算: 582.2790;

实测: 582.2792.

实施例 65

[2*R'*-(2'*R'*, 3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-
-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(二氢吲哚-4''-基)戊
基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制
备例 25E 的化合物, 42mg (0.26mmol) 制备例 32 的标题化合物,
32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.
20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余
物用快速色谱(洗脱剂: 1.5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到

12mg 白色固体(*m. p.* 83–84 °C)。

产率: 9%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (m, 3H),
7.69–7.23 (m, 10H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H),
6.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H),
5.99 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H),
4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.44 (m, 6H),
3.01 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 71.92; H, 6.57; N, 7.40;

实测: C, 72.21; H, 6.72; N, 7.26。

实施例 66

$[(2R'-(2'R',3'S'))]-N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(喹啉-4''-基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 的化合物, 45mg (0.26mmol) 喹啉-4-羧酸, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1.5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 42mg 白色固体(*m. p.* 89–92 °C)。

产率: 32%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H),
8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H),

7.80-7.71 (m, 4H), 7.69-7.25 (m, 8H),
7.15 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H),
5.99 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.63 (m, 1H),
4.21 (m, 1H), 3.51 (d, 6.2 Hz, 2H),
3.02 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

分析: $C_{35}H_{35}N_3O_3S$:
计算: C, 72.76; H, 6.11; N, 7.27;
实测: C, 72.91; H, 6.33; N, 7.36.

实施例 67

[(2*R'*-(2'*R''*,3'*S''*))-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-硝基苯基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25*E* 的化合物, 47mg (0.26mmol) 2-甲基-3-硝基苯甲酸, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 100mg 白色固体(*m. p.* 80-81°C)。

产率: 74%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H),
7.65-7.25 (m, 9H), 7.10 (d, J=7.9 Hz, 1H),
6.63 (d, J=8.9 Hz, 1H),
5.97 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H),
4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 1H),

3.44 (m, J=6.3 Hz, 2H),
 3.03 (dd, J=13.3, 10.2 Hz, 1H),
 2.28 (dd, J=13.5, 2.8 Hz, 1H),
 2.53 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

分析: $C_{33}H_{35}N_3O_5S$:
 计算: C, 67.67; H, 6.02; N, 7.17;
 实测: C, 67.83; H, 5.93; N, 7.05.

实施例 68

$[2R'-(2'R', 3'S')] - N$ -叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(3''-硝基-6''-甲基苯基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 的化合物, 47mg (0.26mmol) 2-甲基-5-硝基苯甲酸, 32mg (0.23mmol) HOBT, 45mg (0.23mmol) EDC 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 102mg 白色固体(m.p. 85-88°C)。

产率: 75%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H),
 7.78 (m, 2H), 7.59-7.22 (m, 10H),
 6.71 (d, J=8.9 Hz, 1H),
 6.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.9 (s, 1H),
 4.52 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),
 3.45 (d, J=6.2 Hz, 2H),

3.03 (dd, $J=13.3, 9.61$ Hz, 1H),

2.9 (dd, $J=13.3, 3.72$ Hz, 1H),

2.55 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

分析: $C_{33}H_{35}N_3O_5S$:

计算: C, 67.67; H, 6.02; N, 7.17;

实测: C, 67.92; H, 6.22; N, 7.02.

实施例 69

[2*R'*-(2'*R'*, 3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-萘-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(1''-*N*(甲基)吲哚-4''-基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25*E* 的化合物, 46mg (0.26mmol) 1-*N*-甲基-4-羧酸二氢吲哚, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 1% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 42mg 白色固体 (*m. p.* 86-89°C)。

产率: 31%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.79-7.65 (m, 3H),

7.53-6.95 (m, 13H), 6.22 (d, $J=6.3$ Hz, 1H),

5.99 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),

3.75 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.03 (m, 2H),

1.49 (s, 9H).

分析: $C_{35}H_{35}N_3O_3S$:

计算: C, 72.51; H, 6.43; N, 7.25;

实测: C, 72.83; H, 6.51; N, 7.15.

实施例 70

[2*R'*-(2'*R'*, 3'*S'*)]-*N*-叔丁基 2-[2'-羟基-3'-苯-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3'',4''-二羟基苯基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25*E* 的化合物, 44mg (0.26mmol) 制备例 33*C* 的化合物, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 2.5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 76mg 白色固体(*m. p.* 121--123°C)。

产率: 58%.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.55-7.22 (m, 10H), 6.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.61 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.12 (dd, $J=13.1, 10$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=13.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

分析: $C_{33}H_{36}N_2O_5S$:

计算: C, 69.21; H, 6.34; N, 4.89;

实测: C, 69.43; H, 6.72; N, 4.72.

实施例 71

$[(2R'-(2'R',3'S'))-N\text{-叔丁基}-2-(2'\text{-羟基}-3'\text{-茶}-2\text{-基硫代甲基}-4'\text{-氮杂}-5'\text{-氧代}-5'-(3''\text{-羟基苯基})\text{戊基})\text{苯甲酰胺}]$

基本上按照实施例 61 所详述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 的化合物, 45mg (0.26mmol) 2-氯-4-氨基苯甲酸, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 2% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 92mg 白色固体 (*m. p.* 102–104°C)。

产率: 69%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (m, 2H),
7.61–7.23 (m, 9H), 6.95 (t, $J=7.7$ Hz, 1H),
6.75 (m, 1H), 6.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.06 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H),
4.51 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (m, 1H),
3.50 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$:

计算: C, 66.71; H, 5.95; N, 7.29;

实测: C, 66.92; H, 5.97; N, 7.16.

实施例 72

[2*R'*-(2'*R'*,3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-苯-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-5''-羟基苯基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例61所述的方法,用100mg(0.23mmol)制备例25E的化合物,47mg(0.26mmol)制备例29B的化合物,32mg(0.23mmol)HOBt,40mg(0.23mmol)EDC和0.16ml(1.20mmol)三乙胺在2.0ml二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂:3%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到86mg白色固体(*m. p.* 104--106°C)。

产率:67%。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 3H),
7.60-7.22 (m, 9H),
6.92 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H),
6.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H),
5.90 (s, 1H), 4.50 (m, 1H),
4.15 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.51 (m, 2H),
3.01 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

分析: C₃₃H₃₇N₃O₃S:

计算: C, 71.32; H, 6.71; N, 7.56;

实测: C, 71.56; H, 6.76; N, 7.52。

实施例 73

[2*R'*-(2'*R'*,3'*S'*)]-*N*-叔丁基-2-[2'-羟基-3'-苯-2-基硫代甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(3''-羟基-4''-氨基

苯基)戊基]苯甲酰胺

基本上按照实施例 61 所述的方法, 用 100mg (0.23mmol) 制备例 25E 的化合物, 40mg (0.26mmol) 3-羟基-4-氨基苯甲酸, 32mg (0.23mmol) *HOBt*, 45mg (0.23mmol) *EDC* 和 0.16ml (1.20mmol) 三乙胺在 2.0ml 二甲基甲酰胺中制备标题化合物。粗残余物用快速色谱(洗脱剂: 3% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化, 得到 43mg 白色固体 (*m. p.* 119–122°C)。

产率: 34%。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (m, 2H),
7.60–7.20 (m, 10H), 6.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H),
6.75 (m, 1H), 6.55 (d, $J=7.8$ Hz, 1H),
6.1 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.51 (m, 1H),
4.23 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.52 (m, 2H),
3.00 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。

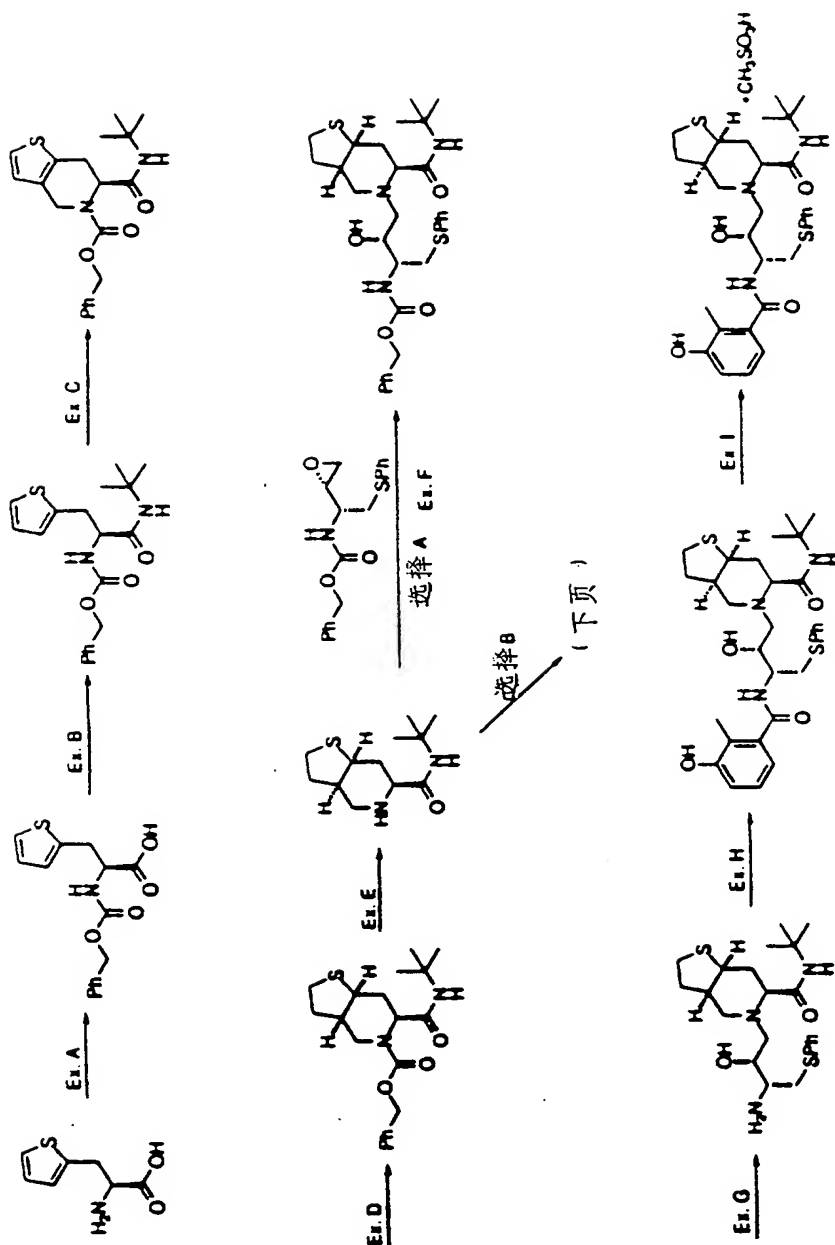
分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:

计算: C, 68.92; H, 6.33; N, 7.53;

实测: C, 69.12; H, 6.57; N, 7.32。

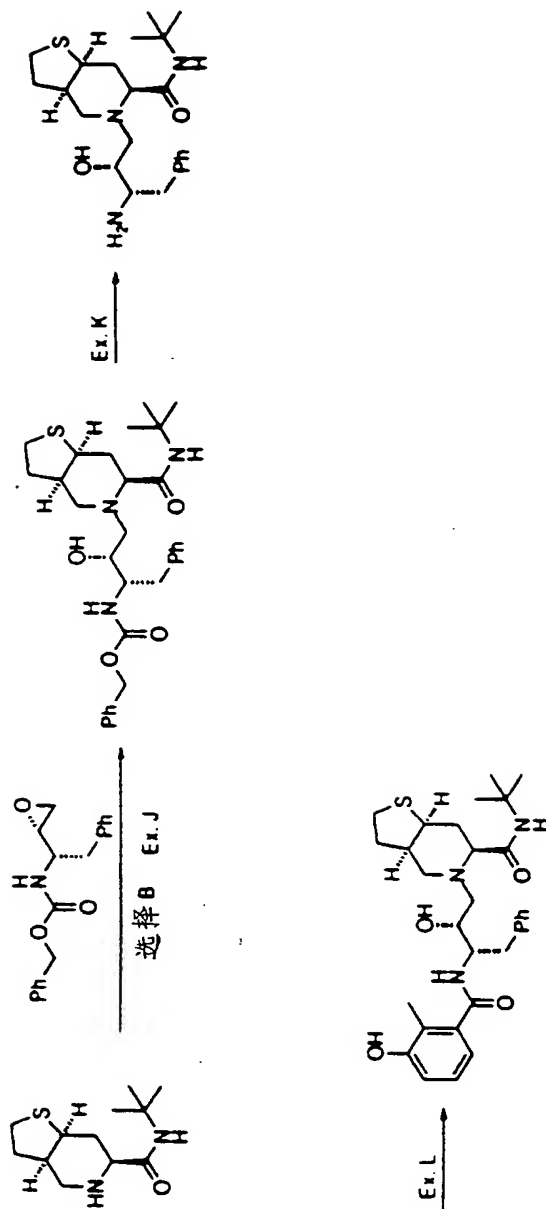
以下反应流程 III 显示了实施例 74A–L 化合物的结构。

反应流程 III



选择B
(下页)

反应流程 III (续)



实施例 74

实施例 A

N-(苄氧羰基)-3-(2-噻吩基)-*D,L*-丙氨酸

将 3.0g 3-(2-噻吩基)-*D,L*-丙氨酸(*L*-型光学活性物可得自 Aldrich 或 SIGMA 并可用于得到光学活性产物)的 75ml H_2O /60ml 二噁烷溶液置于 500ml 烧瓶中,加入 5.6g K_2CO_3 , 然后加入 2.85ml 苄酯基氯。将混合物快速搅拌 1 小时。TLC(21/7/7/9, $EtOAc/AcOH/CH_3CN/H_2O$)表明起始物耗尽。所见产物 *Rf* 值较高。浓缩掉二噁烷并用 Et_2O (75ml)洗涤水层。将水层与 CH_2Cl_2 (150ml)混合并用 5*N* HCl 酸化至 *pH* 2.0。用 CH_2Cl_2 萃取所需 *N*-(苄氧羰基)-3-(2-噻吩基)-*D,L*-丙氨酸。将有机层分离,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 5.05g 所需的 *N*-(苄氧羰基)-3-(2-噻吩基)-*D,L*-丙氨酸(98%产率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (m, 5H);

7.18 (d, *J*=4Hz, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.83 (m, 1H);

5.35 (d, *J*=8Hz, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.7 (m, 1H);

and 3.4 (m, 2H).

实施例 B

N-(苄氧羰基)-3-(2-噻吩基)-*L*-丙氨酸叔丁酰胺

将 8.06g 实施例 A 的标题化合物 *N*-(苄氧羰基)-3-(2-噻吩基)-*D,L*-丙氨酸的 130ml *THF* 溶液置于 500ml 烧瓶中。将化合物冷却至 0°C。加入 *N*-甲基吗啉(4.23ml),然后用 2 分钟加入氯甲酸异丁酯(4.04ml)。将混合物搅拌 15-20 分钟,加入 3.

74ml 叔丁胺。除去冷浴，将混合物在室温下搅拌 2 小时。在旋转蒸发器上浓缩混合物，将残余物溶于乙酸乙酯中。残余物相继用 H_2O 、 HCl 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。将有机层分离，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，得到油状物。将油状物溶于 100ml 热己烷中并在冰箱中冷却过夜，得到固体。倾出己烷，然后干燥，得到 9.25g N -(苄酯基)-3-(2-噻吩基)- L -丙氨酸-叔丁酰胺 (97% 产率)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 5H);

7.2 (d, $J=4Hz$, 1H); 6.95 (dd, $J=4Hz$, 8Hz, 1H);

6.87 (d, $J=4Hz$, 1H); 5.52 (m, 2H); 5.12 (s, 2H);

4.27 (m, 1H); 3.27 (m, 2H), and 1.23 (s, 9H).

实施例 C

N -叔丁基-5-苄氧羰基-(4,5,6,7)-四氢-噻吩并[3,2- c]吡啶-6S- N -叔丁基甲酰胺

将 500mg 实施例 B 的标题化合物 N -(苄酯基)-3-(2-噻吩基)- L -丙氨酸叔丁酰胺的 12ml 1,1,2-三氯乙烷溶液置于 50ml 烧瓶中。将混合物加热至回流，然后每 5 分钟进行一次 TLC。15 分钟后，TLC 表明起始物耗尽。在多数情况下，得到所需产物，除去热源后将其倒入 30ml 含有 3.5g K_2CO_3 和 40ml CH_2Cl_2 的 H_2O 中。将所需的产物转入分液漏斗，将有机层分离，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，得到油状物。用快速色谱 (25g (SiO_2) , 3% $EtOAc/CH_2Cl_2$) 纯化产物，得到 357mg N -叔丁基-5-苄氧羰基-(4,5,6,7)-四氢-噻吩并[3,2- c]吡啶-6S- N -叔丁基甲酰胺 (69%

产率)。

从回流到除去热源用时 15 分钟并立即进行处理对于防止副反应是非常重要的。

¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO): δ 7.35 (m, 7H); 6.83 (m, 1H); 5.15 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); and 1.10 (s, 9H).

MS: m/e 372 (M⁺)

实施例 D

[6S-(6R', 3aS', 7aR')] - N-(苄氧羰基)-八氢喹吩并[3, 2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺

将实施例 C 的标题化合物 N-叔丁基-5-苄氧羰基-(4, 5, 6, 7)-四氢-喹吩并[3, 2-c]吡啶-6S-N-叔丁基甲酰胺(10.5g)和 105g 5% Pd/碳的 1100ml THF 和 525ml ETOH 溶液置于高压氢化容器中。将混合物置于 H₂(3000psi), 80°C 下 24 小时。将反应混合物冷却, 过滤催化剂并用 20% MeOH/CHCl₃ 洗涤。合并有机滤液并浓缩, 得到粗油状物。将油状物溶于 CH₂Cl₂ 中, 用快速色谱(25g(SiO₂), 用 2% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱)进行纯化, 得到所需的顺式异构体(主要的)以及少量的次要异构体。将该混合物溶于 1.5ml MeOH 中, 加入 20ml Et₂O, 然后加入 120ml 己烷使该混合物重结晶。将混合物置于冰箱中过夜。将所得结晶过滤, 用冷己烷洗涤并在真空下干燥, 得到 2.54g 顺式异构体[6S-(6R', 3aS', 7aR')] - N-(苄氧羰基)-八氢喹吩并[3, 2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺(24% 产率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (s, 5H);

6.0 and 5.5 (br.s, 1H); 5.18 (br.s, 2H);

4.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 2.87 (m, 3H);

2.48 (m, 1H); 2.15 (m, 2H); 1.70 (m, 1H); and

1.15 (br.s, 9H).

MS: m/e 377 (M⁺ +1).

实施例 E

[6S-(6R', 3aS', 7aR')] - 八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺

将 2.41g 实施例 D 的标题化合物 [6S-(6R', 3aS', 7aR')] - N-(苄氧羰基) - 八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺的 12ml 1:1 CH₃CN/CH₂Cl₂ 溶液置于 100ml 烧瓶中。将第一份三甲基甲硅烷基碘(TMSI)(1.9ml)加入并搅拌 10 分钟。将第二份 TMSI(0.94ml)加入并搅拌 10 分钟。将第三份 TMSI(0.48ml)加入并搅拌 30 分钟。TLC(5% EtOAc/CH₂Cl₂)表明起始物耗尽。用 30ml 二乙醚, 40ml H₂O 和 6ml 1N HCl 稀释反应混合物。弃去合并的乙醚层并合并含水洗液。加入饱和 NaHCO₃ 将水层的 pH 调至 8。水层用 200ml CH₂Cl₂ 萃取两次, 合并有机层并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤并浓缩滤液, 得到 1.3g (84% 产率) 所需的 [6S-(6R', 3aS', 7aR')] - 八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H); 3.22 (m, 2H);

2.95 (m, 4H); 2.17 (m, 3H); 2.0 (m, 1H);

1.55 (m, 2H); and 1.32 (s, 9H).

[α]_D (EtOH) = -179.1° (at 25°C).

实施例 F

[6S-(6R',3aS',7aR',2'S',3'S')] - 5 - [2-羟基-4-苯
硫基-3-(苄氧羰基)氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺

将 1.45g [1'R-(1'R',1S')] - 1 - [(1'-N-(苄氧羰基)氨基
- 2'-(苯硫基)乙基]环氧乙烷(按照制备例 8E 得到的([1'R-(
1'R',1S')] - 1 - [(1'-N-(苄氧羰基)氨基-2'-(苯硫基)乙
基]环氧乙烷也可按下面的实施例 M 所述方法得到)) 和 1.07g 实
施例 75 的标题化合物 [6S-(6R',3aS',7aR')] - 八氢噻吩并[3,
2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺的 30ml EtOH 溶液置于 100ml
烧瓶中, 将混合物加热至 65°C 6 小时。浓缩反应混合物, 得到泡
沫, 在色谱管(4000 微米板)上, 用 1% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱进行纯
化。浓缩所需的级分, 得到 1.8g 所需的 [6S-(6R',3aS',7aR',
2'S',3'S')] - 5 - [2-羟基-4-苯硫基-3-(苄氧羰基)氨基丁
基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺。将开始时
的一些混合级分合并, 得到 326mg 混合物, 在 2000 微米板上再次
进行同样的色谱, 得到另外的 228mg 所需的 [6S-(6R',3aS',
7aR',2'S',3'S')] - 5 - [2-羟基-4-苯硫基-3-(苄氧羰基)氨
基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺。所得
的 [6S-(6R',3aS',7aR',2'S',3'S')] - 5 - [2-羟基-4-苯硫
基-3-(苄氧羰基)氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-
叔丁基甲酰胺的总产率为 80.5%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 10H); 5.80 (m, 2H);
5.08 (AB, 2H); 3.95 (m, 2H); 3.42 (m, 2H);

3.17 (m, 3H); 2.90 (m, 2H); 2.67 (m, 1H);
2.58 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.35 (m, 2H);
1.98 (m, 4H); and 1.30 (s, 9H).

实施例 G

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-羟基-4-苯
硫基-3-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基
甲酰胺

将 1.8g 实施例 F 的标题化合物 [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*,
2'S*, 3'S*)]-5-[2-羟基-4-苯硫基-3-(苄氧羰基)-氨基
丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺的 10ml
CH₂Cl₂ 和 10ml CH₃CN 的溶液置于 100ml 烧瓶中。将第一份 TMSI
(1.14ml) 加入并搅拌 10 分钟。将第二份 TMSI (0.72ml) 加入并搅
拌 10 分钟。将第三份 TMSI (0.24ml) 加入并搅拌 15 分钟。用 40ml
Et₂O 稀释反应混合物并倒入 30ml 0.1N HCl 和 60ml Et₂O 中。分
离 Et₂O 层并弃去有机层。水层用饱和 NaHCO₃ 溶液调至碱性并用
CH₂Cl₂ 萃取 (2×100ml)。分离有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓
缩, 得到 1.18g [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-羟
基-4-苯硫基-3-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-
叔丁基甲酰胺 (86% 产率) 的白色固体。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (m, 2H); 7.28 (m, 2H);
7.20 (m, 1H); 6.23 (s, 2H); 3.65 (s, 1H);
3.28 (m, 3H); 2.90 (m, 4H); 2.70 (m, 2H);
2.58 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.34 (m, 1H);
2.05 (m, 4H); 1.80 (m, 3H); and 1.32 (s, 9H).

IR (CHCl₃): 3430; 3005; 2973; 1670; 1514; 1456; 1366;
and 1090 cm⁻¹.

MS: m/e 437 (M⁺).

实施例 H

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺

将 40mg 实施例 G 的标题化合物 [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*,
2'S*, 3'S*)]-5-[2-羟基-4-苯硫基-3-氨基丁基]-八氢噻
吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺, 14mg 3-羟基-2-
甲基苯甲酸和 12.6mg HOBt 的 2ml THF 溶液置于 25ml 烧瓶中,
使反应混合物冷却至 0°C。加入 DCC(18.7mg), 使混合物升至室温
并搅拌 85 小时。用 2ml Et₂O 稀释反应混合物并通过棉塞过滤, 浓
缩滤液并在色谱管(2000 微米板)上用 3% MeOH/CHCl₃ 洗脱残余
物。浓缩所需的级分, 得到 44mg [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*,
3'S*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'
-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-
6-N-叔丁基甲酰胺(85%产率)。

实施例 I

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺甲磺酸
盐

将 330mg 实施例 H 的标题化合物 [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*,

2'S*, 3'S*))—2—[2'-羟基—3'-苯硫基甲基—4'-氮杂—5'-氧代—5'—(2''-甲基—3''-羟基苯基)戊基]—八氢噻吩并[3,2-c]吡啶—6-N-叔丁基甲酰胺的 CH_2Cl_2/CH_3CN (4ml/2ml) 的溶液置于 50ml 烧瓶中, 通过微升注射器加入 37.5ml $MeSO_3H$ 。混合物变混。用 1ml CH_2Cl_2 稀释反应混合物, 加入 Et_2O 和己烷并浓缩。残余物用己烷进行声处理并浓缩两次, 得到 385mg 所需的 [6S—(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*))—2—[2'-羟基—3'-苯硫基甲基—4'-氮杂—5'-氧代—5'—(2''-甲基—3''-羟基苯基)戊基]—八氢噻吩并[3,2-c]吡啶—6-N-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐 (100% 产率)。

实施例 J

[6S—(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*))—5—[2-羟基—4-苯基—3-(苄氧羰基)—氨基丁基]—八氢噻吩并[3,2-c]吡啶—6-N-叔丁基甲酰胺

将 145mg [1'S—(1'R*, 1R*))—1—[(1'-N-(苄氧羰基)氨基—2'-(苯基)乙基]环氧乙烷(如在下面的反应流程 A(步骤 1—5)中制得)和 118mg 实施例 E 的标题化合物 [6S—(6R*, 3aS*, 7aR*)]—八氢噻吩并[3,2-c]吡啶—6-N-叔丁基甲酰胺作为对映体混合物)的 3ml $EtOH$ 溶液置于 50ml 烧瓶中。将混合物加热至 65℃ 并在此温度下保持 20 小时。浓缩反应混合物, 粗残余物用色谱管在 2000 微米板上用 1% $MeOH/CHCl_3$ 洗脱进行纯化, 得到 98mg [6S—(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*))—5—[2-羟基—4-苯基—3-(苄氧羰基)—氨基丁基]—八氢噻吩并[3,2-c]吡啶—6-N-叔丁基甲酰胺 (37% 产率) 和 109mg [6S—(6R*, 3aS*,

7aR', 2'S', 3'R'))-5-[2-羟基-4-苯基-3-(苄氧羰基)-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺的非对映体。

如果使用基本上对映体纯的[6S-(6R', 3aS', 7aR')]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺代替作为对映体混合物形式的[6S-(6R', 3aS', 7aR')]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺, 应得到较高产率的[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'R'))-5-[2-羟基-4-苯基-3-(苄氧羰基)-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺。(例如见以上实施例 F。)

实施例 K

[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'R'))-5-[2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺

将 85mg 实施例 J 的标题化合物[6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'R'))-5-[2-羟基-4-苯基-3-(苄氧羰基)-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺的 CH₃CN/CH₂Cl₂ 溶液置于 25ml 烧瓶中。每隔 10 分钟分别以 56μl, 34μl 和 11μl 的量加入 TMSI 并搅拌 1.5 小时。用 Et₂O(5ml) 稀释混合物并将其倒入 15ml 1N HCl 和 Et₂O(20ml) 中。分离并弃去有机层。水层用 30ml 饱和 NaHCO₃ 溶液处理并用 CH₂Cl₂ 萃取(2×50ml)。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到油状物, 使油状物结晶, 得到 64mg [6S-(6R', 3aS', 7aR', 2'S', 3'R'))-5-[2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔

丁基甲酰胺(100%产率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (m, 5H); 6.38 (s, 1H);
3.75 (m, 1H); 3.32 (m, 2H); 3.12 (m, 1H);
2.93 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.58 (m, 3H);
2.38 (m, 1H); 2.12 (m, 5H); 1.83 (m, 2H);
and 1.35 (s, 9H).

实施例 L

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺

将 64mg 实施例 K 的标题化合物[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-5-[2-羟基-4-苯基-3-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺, 24mg 3-羟基-2-甲基苯甲酸(用制备例 23C 中公开的方法制得)和 22mg $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的 2ml THF 溶液置于 25ml 烧瓶中, 使混合物冷却至 -10°C 。加入 DCC (32mg), 使混合物升至室温并搅拌 60 小时。用 2ml Et_2O 稀释反应混合物并通过棉塞过滤, 浓缩滤液并在色谱管(2000 微米板)上用 1.5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ -4% $\text{NeOH}/\text{CHCl}_3$ 梯度洗脱残余物。浓缩所需的级分, 得到 72mg [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺(85%产率)。

实施例 75

[3S-(3R',4aR',8aR',2'S',3'S')]—2—[2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基]-十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐

如实施例 23 所述制备该化合物,不同的是如下面步骤(1)所
述改变制备步骤 8A 和 8D,并增加下面的盐形成步骤(2)。

(1) 向 2l 烧瓶中加入 Ph_3P (109.6g) 的 500ml CH_2Cl_2 溶液,使
反应混合物冷却至 $-70^{\circ}C$ 。用 25 分钟向混合物中滴加二乙基叠氨基
二羧酸酯(66ml)的 60ml THF 溶液。25 分钟后,用 45 分钟滴加 N -
苄酯基-L-丝氨酸(100g)的 400ml THF 溶液并用 2 小时在水
浴中使溶液升至室温。将 150ml THF 加到混合物中。在另一烧瓶
中,使硫代苯酚(46g)的 1l THF 溶液在冰浴中冷却至 $0^{\circ}C$ 并用
 NaH 分散体(10g)逐份处理,得到粘稠的溶液。1 小时后,用 30 分
钟通过加料漏斗滴加粗内酯溶液至硫羟酸盐溶液中。12 小时后,
滤除白色沉淀,用 THF 洗涤滤饼。将固体溶于 0.4N $NaHSO_4$ 和
 $EtOAc$ 中,分离,有机层用盐水洗涤,干燥并蒸发,得到 85g 2R-
2-N(苄氧羰基)氨基-3-苯硫基丙酸的粘性油状物。

原始的固体是所需产物的钠盐。因此,通过直接分离钠盐可提
高产率且容易分离。

将粗氯酮 3R-1-氯-2-氧代-3-N-(苄氧羰基)氨基-4-
-苯硫基丁烷(16.87g, 46.4mmol)加到 1l 无水 $EtOH$ 和 200ml
 THF 中,在 CO_2 -丙酮浴($-78^{\circ}C$ T_{ini})中使溶液冷却并用 1 小时滴加
 $NaBH_4$ (2.63g, 69.5mmol) 的 200 无水 $EtOH$ 溶液(T_{ini} $-75^{\circ}C$)。加
完后的 TLC 分析表明反应是完全的。用 300ml 乙醚稀释反应物,
在搅拌下缓慢加入 0.4N $NaHSO_3$ 进行淬灭,使气体逸出。减压浓

缩该混合物以除去大部分 $EtOH$ 并加入附加的水。用乙醚萃取混合物, 合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到 15.7g 灰白色固体。用沸腾的己烷 (300ml) 研制该物质, 趁热小心倾出己烷。此过程重复 10 次 (每次 300ml), 得到 10.35g 灰白色固体 (TLC 显示为一种纯异构体)。浓缩己烷滤液, 得到 6g 白色固体, 搁置一边。研制的固体与 50ml CH_2Cl_2 和大约 6ml 己烷一起加热并趁热过滤。使透明的溶液冷却至 25℃, 然后放在冷冻器中。将所得固体过滤并用己烷洗涤, 得到 7.157g 白色固体。将滤液与上面的己烷滤液和得自两次小规模实验的粗反应产物 (各 500mg 起始酮) 合并, 在 SiO_2 (2:1 己烷/乙醚→1:1 己烷/乙醚, 装有 CH_2Cl_2) 上对合并的物质进行色谱, 得到 2.62g 附加的产物。总共得到 10.31g $[2S-(2R', 3S')]-1-氯-2-羟基-3-N-(\text{苄氧羰基})\text{氨基}-4-苯硫基丁烷$ 的纯异构体 (50% 得自酸的产率)。

$$\alpha_D = -63.6^\circ \quad (c=1, MeOH).$$

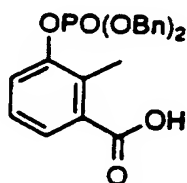
(2) 盐的形成

将 $[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-10-氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺$ (3.34g) 溶于 30ml $MeOH$ 和 30ml CH_2Cl_2 中, 滴加甲磺酸 (596mg) 的 10ml CH_2Cl_2 溶液。10 分钟后, 浓缩反应混合物, 得到泡沫。将粗盐溶于 5ml THF 中并在搅拌下缓慢加到 175ml 乙醚和 25ml 己烷的混合物中直到生成均匀的悬浮液为止。此悬浮液在冷冻器中冷却, 冷过滤并用乙醚洗涤数次, 然后在真空箱中干燥, 得到 3.75g (96%) $[3S-$

(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*S'*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺甲磷酸盐的白色粉末。

实施例 76

3-(二苯甲酸基氧磷基)羟-2-甲基苯甲酸



用 5 分钟, 向 706mg (4.67mmol) 3-羟基-2-甲基苯甲酸的 30ml 吡啶冷却 (0°C), 搅拌的溶液中滴加 10.3ml (10.21mmol) 1.0M 六甲基二硅叠氮化锂溶液。搅拌 5 分钟后, 一次加入 3.0g (5.57mmol) 四苄基焦磷酸酯, 用 30 分钟使反应混合物升至室温。浓缩反应混合物, 使残余物分配于 2.5N HCl (200ml) 和乙酸乙酯/己烷的 50/50 混合物 (200ml) 之间。分层后, 用乙酸乙酯/己烷的 50/50 溶液萃取水层两次。将有机层合并, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。用快速色谱 (梯度洗脱剂: 50-70% 乙酸乙酯/己烷/2% 乙酸) 纯化粗产物, 得到 910mg 浅黄色油状物, 该油状物为 3-(二苯甲酸基氧磷基)羟-2-甲基苯甲酸。

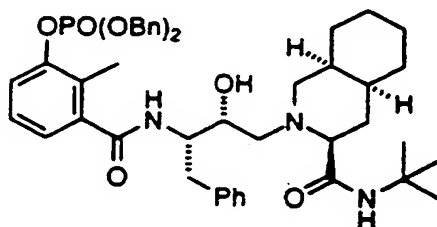
产率: 47%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.49 (s, 3H), 5.14 (d, $J = 8.60$ Hz, 4H), 7.10-7.40 (m, 11H), 7.48 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H).

IR (CHCl₃): 3700-2350 (br), 1700, 1457, 1382, 1273, 1240, 1179, 1082, 1034, 1023, 1001, 966, 881, 851 cm⁻¹.
MS (FD): m/e 413 (M⁺, 100).

实施例 77

[3*S*-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*R'*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-(二苯甲酰基氧磷基)羟苯基)戊基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺



向 95mg (0.23mmol) 实施例 76 的标题化合物 3-(二苯甲酰基氧磷基)羟-2-甲基苯甲酸, 92mg (0.23mmol) [3*S*-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*R'*)]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-苯基]丁基十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺 (例如见制备例 1*B*) 和 31mg (0.23mmol) *HOBt* 的 5ml 无水 *THF* 冷却 (-10℃) 溶液中一次加入 48mg (0.23mmol) *DCC*。在室温下搅拌 3 天后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物并通过棉塞过滤。将所得滤液用饱和碳酸钠萃取两次, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。用径向色谱 (2mm 板; 梯度洗脱剂: 2.5-5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化粗产物, 得到 100mg 白色泡沫, 该泡沫为 [3*S*-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*R'*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-(二苯甲酰基

产率: 52%.

IR (CHCl₃): 3690, 3600-3100 (br), 3009, 2929, 2866, 1672, 1603, 1513, 1456, 1368, 1277, 1239, 1182, 1037, 1023, 1001, 967, 880 cm⁻¹.

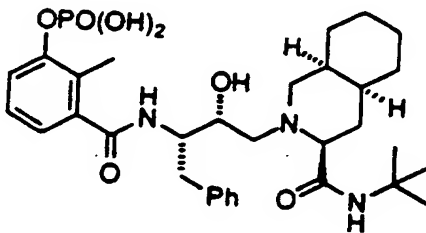
MS (FD): m/e 796 (M⁺, 100).

计算: C, 69.41; H, 7.34; N, 5.28.

实测: C, 69.57; H, 7.33; N, 5.20.

实施例 78

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-
苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基]+氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺 3''-磷酸二氢酯



将 86mg (0.108mmol) 实施例 77 的标题化合物 [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-(二苯甲酸基氧磷基)羟苯基)戊基] - 十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺和 23mg 10% 钨/碳的 16ml 甲醇混合物在 1 大气压氢气下搅拌 1 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩, 得到 61mg [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2 - [2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基] - 十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺 3''-磷酸二氢酯白色固体。

产率: 96%.

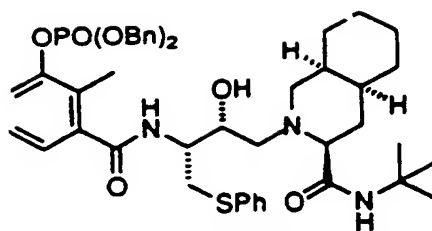
¹H NMR (Methanol-d₄): d 1.32 (s, 9H), 1.33-2.21 (m, 14H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.18-3.49 (m, 5H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.95-4.35 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.26 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.24 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.18 Hz, 1H).

IR (KBr): 3800-2400 (br), 1673, 1545, 1456, 1395, 1368, 1222, 1185, 1077, 942, 857, 792 cm⁻¹.

MS (FAB): m/e 616.3 (M⁺, 100).

实施例 79

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-(二苯甲酸基氧磷基)羟苯基)戊基] - 十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺



向 478mg (1.16mmol) 实施例 76 的标题化合物 3-(二苯甲酰基氧磷基)羟基-2-甲基苯甲酸, 500mg (1.16mmol) [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-(苯基)硫代]丁基-10-氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺 (例如见制备例 8G 或制备例 8A 和 8D 如实施例 75 所述进行修改的制备例 8G), 352mg (3.48mmol) 三乙胺和 166mg (1.23mmol) HOBt 的 8ml 无水 THF 冷却 (0℃), 搅拌的溶液中一次加入 254mg (1.23mmol) DCC。在室温下搅拌过夜后, 浓缩反应混合物, 将残余物溶于乙酸乙酯中并通过棉塞过滤。将所得滤液用饱和碳酸钠萃取两次, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。用径向色谱 (6mm 板; 梯度洗脱剂: 30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗产物, 得到 644mg 白色泡沫, 该泡沫为 [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-(二苯甲酰基氧磷基)羟苯基)戊基]-10-氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺。

产率: 67%。

^1H NMR (CDCl_3): d 1.04 (s, 9H), 1.15-2.61 (m, 19H), 2.89-3.00 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 5.00-5.20 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 7.10-7.55 (m, 19H)。

IR (CHCl_3): 3600-3150 (br), 3010, 2975, 2929, 2867, 1670, 1517, 1457, 1440, 1368, 1277, 1239, 1082, 1035, 1025, 1001, 968。

879 cm^{-1} .

MS (FAB): 828.4 (M^+ , 100).

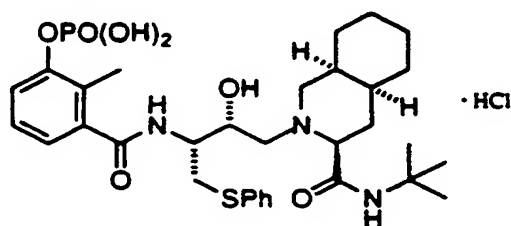
分析: $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_1\text{P}_1$:

计算: C, 66.73; H, 7.06; N, 5.07; S, 3.87.

实测: C, 66.56; H, 7.29; N, 4.82; S, 3.62.

实施例 80

[3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-羟基-3'-苯
硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)
戊基] + 氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺 3''-磷酸二氢酯盐酸盐



将 505mg (0.61mmol) 实施例 79 的标题化合物 [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'S')] - 2 - [2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-(二苯甲酰基氧磷基)羟苯基)戊基] + 氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺和 500mg 10% 钨/碳的 20ml 甲醇混合物在 1 大气压氢气下搅拌 24 小时。反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩, 得到 380mg 粗产物, 用 HPLC (Waters Nova Pack C18 RCM 柱 (40×10cm); 流速: 40ml/分钟; 洗脱剂: 45% (1% HCl) 水, 15% 乙腈, 40% 甲醇) 进行纯化, 得到 230mg 白色泡

沫。该泡沫为〔3*S*-(3*R**, 4*aR**, 8*aR**, 2'*S**, 3'*S**)〕-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺 3''-磷酸二氢酯。

产率: 58%.

^1H NMR (Methanol- d_4): δ 1.10-2.30 (m, 25H), 2.39 (s, 3H), 2.95-3.65 (m, 4H), 3.90-4.25 (m, 3H), 7.15-7.50 (m, 8H), 7.99 (s, 1H).
IR (KBr): 3700-2100 (br), 1674, 1547, 1458, 1440, 1395, 1368, 1241, 1182, 1074, 1025, 966, 867 cm^{-1} .
MS (FAB): m/e 648.3 (M^++1 , 100).

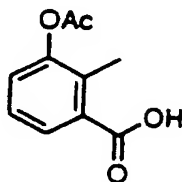
分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_1\text{Cl}_1\text{P}_1$:

计算: C, 53.37; H, 7.14; N, 5.83.

实测: C, 53.44; H, 6.76; N, 5.84.

实施例 81

3-(乙酰基)羟基-2-甲基苯甲酸



向 3.06g(30mmol)乙酸酐和 1.53g(10mmol)3-羟基-2-甲基苯甲酸的多相溶液中加入 1 滴浓硫酸。用空气加热枪加热混合物 2 分钟, 然后倒入 14ml 冷水中。真空过滤收集所得沉淀, 用水洗涤

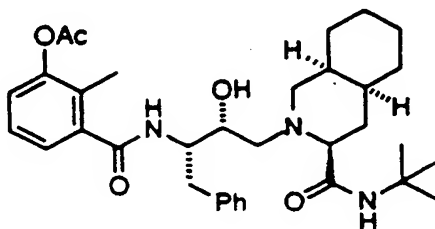
两次并在真空箱中干燥过夜。用 20% 乙酸乙酯/己烷 (7ml) 进行重结晶, 得到 595mg 3-(乙酰基)羟基-2-甲基苯甲酸白色固体。
产率: 31%.

IR (CHCl₃): 3700-2300 (br), 1765, 1698, 1460, 1404, 1372, 1299, 1273, 1172, 1081, 1041, 1012, 933, 913, 865, 823 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 194 (M⁺, 100).

实施例 82

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧杂-5'-(2''-甲基-3''-(乙酰基)羟基苯基)戊基]十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺



向 34mg (0.174mmol) 实施例 81 的标题化合物 3-(乙酰基)羟基-2-甲基苯甲酸, 70mg (0.174mmol) [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-苯基]丁基十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺和 24mg (0.174mmol) HOBt 的 3ml 无水 THF 冷却 (-10°C), 搅拌的溶液中一次加入 36mg (0.174mmol) DCC。在室温下搅拌 2 天后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过棉塞过滤。将所得滤液用饱和碳酸钠萃取一次, 用盐水洗涤并用硫酸

钠干燥。用径向色谱(1mm板;梯度洗脱剂:0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗产物,得到65mg白色泡沫,该泡沫为[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-(乙酰基)羟苯基)戊基]-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺。

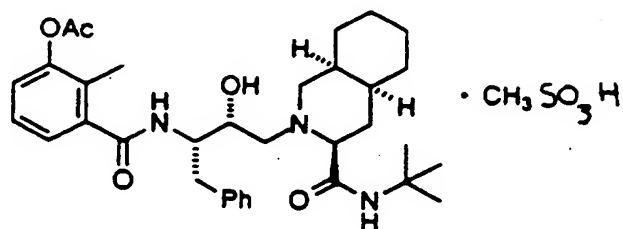
产率: 65%.

¹H NMR (CDCl₃): d 1.15 (s, 9H), 1.16-2.37 (m, 21H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3700-3100 (br), 3008, 2929, 2865, 1762, 1671, 1604, 1514, 1455, 1394, 1368, 1303, 1277, 1175, 1121, 1082, 1047, 910 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 578 (M⁺, 100).

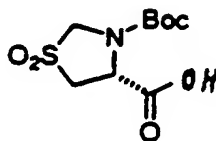
实施例 83



向 35mg (0.061mmol) 实施例 82 的标题化合物 [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-(乙酰基)羟基苯基)戊基]-十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺的 2ml 无水二氯甲烷冷却 (0℃) 的溶液中滴加 128μl (0.064mmol) 0.5M 甲磺酸的二氯甲烷溶液。将所得反应物减压 (0.2-0.1 托) 浓缩至干, 得到 40.5mg (粗) 浅黄色泡沫, 该泡沫为 [3S-(3R', 4aR', 8aR', 2'S', 3'R')] - 2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-(乙酰基)羟基苯基)戊基]-十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐。

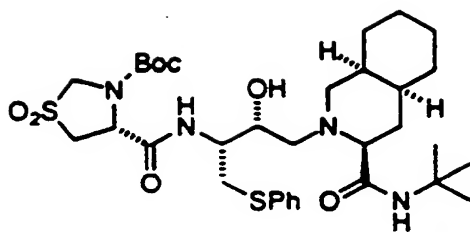
产率: 98%.

实施例 84



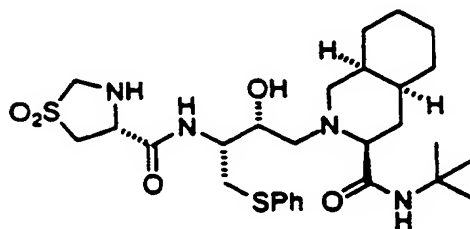
将 N-Boc-4-硫代-L-脯氨酸 (可得自 Sigma) (1.5g) 溶于 3ml 甲醇中并在冰浴中冷却至 0℃。在一个单独的烧瓶中, 将 5.8g "OXONE" 溶于 5ml H₂O 中并滴加到反应混合物中。30 分钟后, 使反应混合物升至室温并搅拌过夜, 然后用 CHCl₃/H₂O 稀释, 分离, 用 CHCl₃ 萃取 (3×100ml)。将有机层合并, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到上式的化合物 (700mg, 41% 产率) 白色固体。

实施例 85



用与上面实施例 79 所示相似的方法使实施例 84 所示通式的化合物和〔3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'(苯基)硫代]丁基-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺偶联起来。用快速色谱(3% *MeOH/CH₂Cl₂*)纯化粗产物,得到 40mg (51%产率)上式化合物。

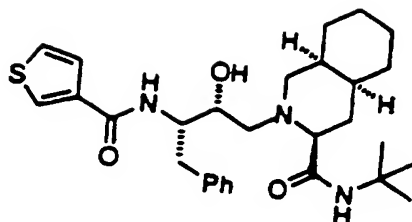
实施例 86



将实施例 85 所示通式的化合物(20mg)溶于 1ml *CH₂Cl₂* 中并用 1ml 三氟乙酸处理。在室温下 30 分钟后,真空浓缩反应产物,得到上式的化合物,该化合物为〔3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*},4''*S*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(噻唑啉并-4''-基-1'',1''-二氧化物)苯基]-10-氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺。

Pandex $IC_{50} = 244ng/ml$

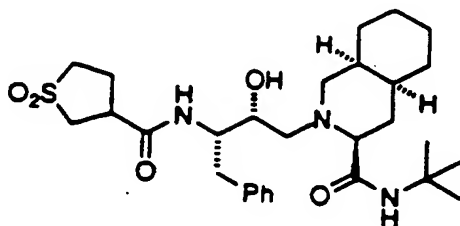
实施例 87



用与上面实施例 77 所示相似的方法使 3-羧酸噻吩(可得自 Aldrich)和〔3*S*-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*R'*)〕-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-苯基]丁基十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺偶联起来。用快速色谱(2% MeOH/CH₂Cl₂)纯化粗产物, 得到 70mg (63% 产率) 上式化合物, 该化合物为〔3*S*-(3*R'*, 4*aR'*, 8*aR'*, 2'*S'*, 3'*R'*)〕-2-[2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(噻吩并-3''-基)戊基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺。

Pandex IC₅₀ = 25% (1000ng/ml)

实施例 88

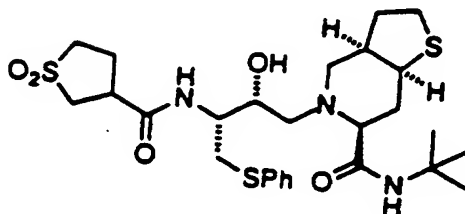


用与上面实施例 77 所示相似的方法使 3-羧酸四氢噻吩-1,

1-二氧化物和[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-苯基]丁基十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺偶联起来。用快速色谱(3% *MeOH/CH₂Cl₂*)纯化粗产物, 得到 50mg (42% 产率) 上式化合物, 该化合物为[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-(2'-羟基-3'-苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(四氢噻吩并-3''-基-1'', 1''-二氧化物)戊基]-十氢异喹啉-3-*N*-叔丁基甲酰胺的非对映立体异构体混合物。

Pandex $IC_{50} = 28\%$ (20ng/ml)

实施例 89

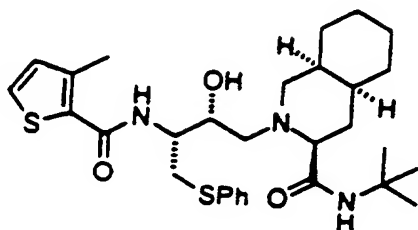


用与上面实施例 74*G* 和 *H* 所示相似的方法使 3-羧酸四氢噻吩-1,1-二氧化物和[6*S*-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-5-[2-羟基-4-苯硫基-3-(苄氧羰基)-氨基丁基]-八氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-6-*N*-叔丁基甲酰胺偶联起来。用快速色谱(3-4% *MeOH/CH₂Cl₂*)纯化粗产物, 得到 30mg (57% 产率) [6*S*-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-(2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(四氢噻吩并-3''-基-1'', 1''-二氧化物)戊基]-八氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-6-*N*-叔丁基甲酰胺的非对映立体异构体混合物。

CEM $IC_{95}=98nM$

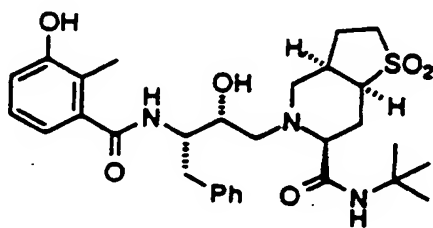
Pandex $IC_{50}=0.5ng/ml(0.9)$

实施例 90



用与上面实施例 79 所示相似的方法使 3-甲基-2-羧酸噻吩和 $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[3'-氨基-2'-羟基-4'-(苯基)硫代]丁基$ 十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺偶联起来, 得到 39mg(76%产率) $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(3''-甲基-噻吩并-2''-基)戊基]-$ 十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺。

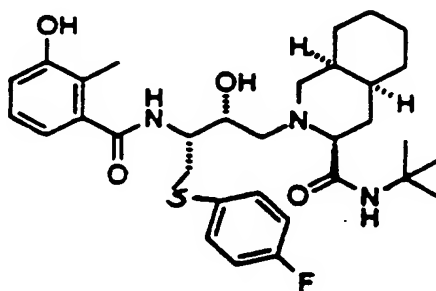
实施例 91



将 $[6S-(6R^*, 3aS^*, 7aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-羟基-3'-$

苯基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-6-N-叔丁基甲酰胺(例如见实施例 74L)(30.5mg)溶于 2ml MeOH 中。在另一烧瓶中,将"OXONE"(51mg)溶于 1ml 水中并加到第一个烧瓶中。搅拌 6 小时后,加入另一部分"OXONE"(17mg),将反应混合物搅拌 42 小时。反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释并用水洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。用径向色谱(1000 微米板;3-9% MeOH/CH₂Cl₂)纯化粗残余物,得到 5mg [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-八氢噻吩并[3,2-c]吡啶-1,1-二氧化物-6-N-叔丁基甲酰胺。

实施例 92

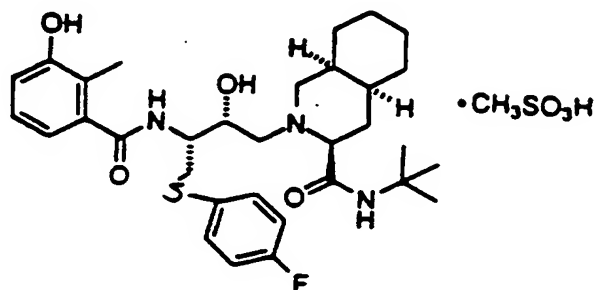


用与实施例 23 所示相似的方法制备上面所示的化合物 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-羟基-3'-(4'''-氟)苯硫基甲基-4'-氮杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-十氢异喹啉-3-N-叔丁基甲酰胺,不同的是用制备例

8A 中的 4-氟硫代苯酚代替硫代苯酚。

以类似于制备例 8A 产物方式将所得产物用于实施例 23 的后续制备方案中。

实施例 93



用类似于实施例 75(步骤 2)的方法制备上面所示的化合物[(3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*))]-2-[2'-羟基-3'-(4'''-氟)苯硫基甲基-4'-氟杂-5'-氧代-5'-(2''-甲基-3''-羟基苯基)戊基]-10-氮杂-3-N-叔丁基甲酰胺甲磺酸盐。

如上所示,本发明的化合物可用于抑制 HIV 蛋白酶, HIV 蛋白酶是一种与病毒组分的产生和装配相关的酶。本发明的一个实施方案是一种治疗 HIV 感染的方法,该方法包括给宿主或病人如灵长类服用有效量的式(1)化合物或其药物上可接受的盐。本发明的另一个实施方案是一种治疗爱滋病的方法,该方法包括给宿主或病人服用有效量的式(1)化合物或其药物上可接受的盐。本发明的再一个实施方案是一种抑制 HIV 蛋白酶的方法,该方法包括给 HIV 感染的细胞或被 HIV 感染的宿主或病人如灵长类服用有效

量的式(1)化合物或其药物上可接受的盐。

术语“有效量”是指式(1)化合物或其药物上可接受的盐有效抑制 HIV 蛋白酶介导的病毒组分产生和装配的量。按照本发明给药以获得治疗或抑制效果的化合物的具体剂量无疑由病例的特定情况而定,包括,例如给药的化合物,给药途径,待治疗的病症和待治疗的各个宿主或病人。典型的每日剂量(单次或分次给药)包含每 kg 体重大约 0.01mg—大约 50mg 本发明化合物的剂量水平。优选的每日剂量一般为大约 0.05mg/kg—大约 20mg/kg,更优选为大约 0.1mg/kg—大约 10mg/kg。

本发明的化合物可经多种途径给药,包括口服,直肠,透皮,皮下,静脉,肌内和鼻内途径。优选的是在给药前将本发明的化合物配制成制剂形式。因此,本发明的另一实施方案是包括有效量的式(1)化合物或其药物上可接受的盐和药物上可接受的载体如稀释剂或赋形剂的药物组合物或制剂。

有效成分优选占制剂重量的 0.1%—99.9%。“药物上可接受的”是指载体如稀释剂或赋形剂可与制剂中的其它成分配伍且对宿主或病人无害。

可以使用已知的方法和易于得到的成分由本发明的化合物制备药物制剂。在制备本发明的组合物时,通常将有效成分与载体混合,或用载体稀释,或包封于载体中。载体可为胶囊,小药囊,纸或其它适宜的容器形式。当载体作为稀释剂时,它可以是有效成分的媒介物,赋形剂或介质的固体,半固体或液体物质。因此,组合物可为片剂,丸剂,粉剂,锭剂,小药囊,药包,酏剂,悬浮液,乳液,溶液,糖浆,气雾剂(作为固体或在液体介质中),软膏(例如

含有至多 10%(重量)有效化合物), 软和硬明胶胶囊, 栓剂, 无菌注射溶液, 无菌包装粉末等形式。

下列制剂实施例只是说明性的, 不用以限定本发明的范围。术语“有效成分”代表式(1)的化合物或其药物上可接受的盐。

制剂例 1

用下列成分制备硬明胶胶囊:

	量 (mg/胶囊)
有效成分	250
淀粉, 干的	200
硬脂酸镁	10
总计	<hr/> 460mg

制剂例 2

用下列成分制备片剂:

	量 (mg/片)
有效成分	250
纤维素, 微晶	400
二氧化硅, 发烟的	10
硬脂酸	5
总计	<hr/> 665mg

将以上组分混匀并压成片剂，每片重 665mg。

制剂例 3

制备含有下列组分的气雾剂溶液：

	重量
有效成分	0.25
甲醇	25.75
推进剂 22	
(氟二氟甲烷)	74.00
总量	100.00

活性化合物与乙醇混合，将混合物加到一部分推进剂 22 中，冷却至 -30℃ 并移至填充装置。然后将所需的量填充到不锈钢容器中并用余下的推进剂稀释。然后将阀件装到容器上。

制剂例 4

如下制备每片含有 60mg 有效成分的片剂：

	量 (mg/片)
有效成分	60
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮 (10 水溶液)	4

羧甲基淀粉钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1
总计	150

使有效成分，淀粉和纤维素通过 No. 45 网 U.S. 目并充分混合。含有聚乙烯吡咯烷酮的水溶液与所得粉末混合，然后使混合物通过 No. 14 网 U.S. 目。得到的颗粒在 50℃ 干燥，并使之通过 No. 18 目 U.S. 筛。然后将事先已通过 No. 60 目 U.S. 筛的羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁和滑石加到颗粒中，混合后，在压片机上压成每片重 150mg 的片剂。

制剂例 5

如下制备每粒含有 80mg 有效成分的胶囊：

	量 (mg/胶囊)
有效成分	80
淀粉	59
微晶纤维素	59
硬脂酸镁	2
总计	200

将有效化合物，纤维素，淀粉和硬脂酸镁进行混合，使其通过 No. 45 目 U.S. 筛，并以 200mg 的量将其填入硬明胶胶囊中。

制剂例 6

如下制备每粒含有 225mg 有效成分的栓剂:

有效成分	225mg
饱和脂肪酸甘油酯	2000mg
总计	<hr/> 2225mg

使有效成分通过 No. 60 目 U. S. 筛, 并将其悬浮于事先使用最低必要量的热融化了的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入容量为 2g 的栓剂模中并使之冷却。

制剂例 7

如下制备每 5ml 剂量含有 50mg 有效成分的悬浮液:

有效成分	50mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
香味剂	q. v.
色料	q. v.
纯化水至总量	5ml

使有效成分通过 No. 45 目 U. S. 筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形成匀糊。将苯甲酸溶液, 香味剂和色料用部分水稀释, 并在搅拌下将其加入。然后加入足够的水至所需体积。

制剂例 8

如下制备静脉用制剂:

有效成分	100mg
等渗盐水	1000ml

上述成分的溶液一般以 1ml/分钟的速率静脉给予病人。

活性筛选

许多试验被用于测试 *HIV* 蛋白酶抑制性化合物的生物活性。例如, 试验被用于分析蛋白水解抑制速率和对 *HIV* 感染的细胞系的抗病毒作用。下面描述这些实验的操作方法。测定结果列于下表 1 中或概括于以上实施例中。

1. 南方研究协会(SRI)对抗 *HIV* 化合物的初级药物筛选(载于表 1 的结果被标示为"*SRI CEM* (ng/ml)"或"*SRI MT2* (ng/ml)")

A. *MTT* 测定的原理

SRI 在微量滴定测定中对化合物的初级抗病毒分析确立了方案, 其可测量所选择的化合物抑制 *HIV* 诱导的细胞杀伤的能力。此测定涉及到在代谢活性细胞中四唑翁染料 *MTT* 经线粒体酶转化为有色甲 产物。*SRI* 使用此测定系统每年筛选 30,000 种以上化合物。简单地说, 该测定涉及到在圆底 96 孔平板中 *CEM* 或 *MT2* 细胞的感染。所需化合物恰在感染前加入。在 37℃ 温育 6 天后用 *MTT* 给平板染色。测定结果在 *Molecular Devices Vmax* 平板读出器上以分光光度法定量分析。利用内部软件程序以线性回归法分析数据以计算抗病毒活性(IC_{25} , IC_{50} , IC_{95})和毒性(TC_{25} , TC_{50} , TC_{95})以及其它数值。

初级抗病毒测定常规上是在 *CEM* 或 *MT-2* 细胞中进行的。*SRI* 已发现所有的活性化合物都在 *CEM* 细胞中被鉴定, 而在 *MT*

—2 细胞系中进行的实验未发现小部分的活性化合物。

B. 在 *CEM* 和 *MT-2* 细胞中的标准筛选测定

1. 化合物稀释并输送到平板中

如果需要,将药物溶于适当的载体如蒸馏水或 *DMSO* 中。在整个操作过程中都使用橡皮手套,实验服和面罩以防与潜在伤害性试剂接触。将药物制备成适当的浓度并在筛选实验室使用前贮存在 -20°C 。在稀释管中用培养基进行每种化合物的首次稀释以产生最高测试浓度二倍的浓度。然后用无菌滴定管进行每种化合物的半对数系列稀释。药物稀释后,将稀释的化合物加到 96 孔微量滴定板的适当孔中。在单一平板上高达 12 种稀释液可与包括细胞对照、病毒对照、毒性对照、药物颜色对照、培养基对照和塑性(背景)对照的所有适当的对照重复三次进行测定。当测试只包括 6 种稀释液时,可在单一微量滴定板上测定两种药物。将药物加到平板中使最终体积为 100 微升。

2. 细胞和病毒

在制备药物稀释液期间,洗涤并计数细胞。用锥虫蓝染料排斥法监测存活率。如果存活率低于 90%,则不能进行测定。使细胞维持在指数生长期并在测定前一天以 1:2 分裂以确保指数生长速率。

为了初级筛选,所用的细胞系为 *CEM* 和 *MT-2*。除非另外指明,所用的培养基为具有 10% 热失活的胎牛血清(*FBS*),谷氨酰胺和抗生素的 *RPMI*1640。

在 37°C ,具有 5% CO_2 的空气环境中使细胞繁殖。为此所用的病毒是 *HIV-1* 分离物 *IIIB* 和/或 *RF*,它们是用急性感染方法制备的。

简单地说,病毒感染的细胞在感染后三天开始每天形成小球直至病毒杀死培养物中的所有细胞。利用逆转录酶活性和 *p24 ELISA* 鉴定具有最大量病毒的库。

汇集 24 小时的收获物,过滤并于 -90°C 冷冻。在用于测定之前,将感染病毒库滴定于所有可得到的细胞系上以确定在抗病毒测定中所需要的病毒量。

一般来说,以急性感染法产生的库需要在每孔中加入 $1\mu\text{l}$ 感染病毒,导致以 0.01 的感染复数筛选药物。以这种方式,制备足够的病毒并冷冻之以完成一千以上的微量滴定板,使多达两千种化合物的测试由单一的感染病毒原种进行。在长期测试中使用单一的病毒原种对测试系统的重复性具有很好的效果。

用于抗病毒测定的 *CEM* 和 *MT-2* 细胞的病毒感染是以集团感染法进行的。需要完成测定的适当数目的细胞在一锥形离心管中以 $1-2\text{ml}$ 的小的总体积与感染病毒混合。

温育 4 小时后,用新鲜组织培养基使感染细胞达到 5×10^4 细胞/ ml 的适当的终浓度并取 $100\mu\text{l}$ 加到适当的实验孔和病毒对照孔中。将同样浓度的未感染细胞置于板中作为毒性对照和细胞对照。也可用孔内感染法进行测定。在这种情况下,将药物、细胞和病毒分别加到孔中。在每种情况下,调整 *MOI* 以在病毒对照孔中于第 6 天引起完全的细胞杀伤。

3. *CPE* 抑制作用的评估

加入细胞和药物至微量滴定板后,在 37°C 下将该板温育 6 天。凭经验以确定长时间(7—8 天)的温育或增加较多的细胞数目(1×10^4)的使用可导致细胞对照存活率的显著降低和用 *MTT* 染色时细

胞与病毒对照之间光密度差的缩小。

评估抗病毒测定的方法包括用 4—8 小时将 20 μ l 四唑盐 *MTT* 以 5mg/ml 加到该板的每一孔中。这段温育时间后, 加入 50 μ l 于 0.01N *HCl* 中的 20% *SDS* 破坏细胞。

培养物中活细胞的代谢活性产生可在 570nm 处在 *Molecular Devices Vmax* 平板读取器中以分光光度法测定的有色反应产物。光密度值(*O. D.*)为甲脒产物量的函数, 其与活细胞数目成比例。

平板读取器与评估平板数据和计算平板数据的筛选实验室微机联机。平板报告可提供所有有关的信息输出, 包括粗 *O. D.* 值, *O. D.* 计算平均值和病毒 *CPE* 的减少百分比以及包括 *TC*₅₀、*IC*₅₀ 和抗病毒及特异性指数的计算。最后, 结果包括可见地描绘化合物对未感染细胞的作用(毒性)和化合物对感染细胞的保护性或非保护性作用的图。

II. 在 *Eli Lilly* 的抗 *HIV* 化合物的全细胞筛选(表 1 中记录的结果标示为"全细胞 *IC*₅₀ nM"或"全细胞 *IC*₉₀ nM")

A. 目的和材料

目的: 确定化合物的 *IC*₅₀ 和 *CC*₅₀:

试剂和材料

培养基 A

培养基 A [1% *DMSO*] (100 μ l *DMSO* + 9.9ml 培养基 A)

用于感染细胞的 *SN123* (6 个板, 15ml) (4 个板, 10ml)

CEM 细胞 @ [1 $\times 10^4$] 细胞/ml (4 板 = 40ml) (6 板 = 60ml)

DMSO (需要 5ml)

[10mM] 的 35B (每孔需要 70 μ l)

[10mM]的 A-D (于 100% DMSO)

4 或 6 个 μ 底的 96 孔平板

4 个用于稀释的平底的 96 孔平板

8-10 盒无菌 *Costar* 管尖

大约 10 个试剂盘

Costar 12-*pette*

相关资料:

1000 细胞/孔 = 1×10^4 细胞/ml = 1000 细胞/100 μ l

200 μ l = 孔的总体积

DMSO 的终浓度 = 0.25%

Sn 123 的最终稀释度 = 1:64

系列稀释化合物 35B, A-D, 1:3

B. 步骤

1. 细胞制备和细胞的平板培养, 培养基 A 和培养基 A (1% DMSO)

a. 给每种测试化合物的 96 孔组织培养平板编号, 一个为对照平板, 一个为对照化合物。

平板 #	记述
1	对照 <i>Neg.</i> 和 <i>Pos.</i>
2	35B
3	A
4	B
5	C
6	D

b. 用血细胞计数器记数细胞并以 $[1 \times 10^4]$ 细胞/*ml* 的浓度将其重新悬浮于 40*ml* 或 80*ml* 培养基 A 中。

用血细胞计数器记数细胞

将两支 1.8*ml* 的 *nunc* 试管标记为 1 和 2。

将 0.5*ml* 充分混合的 *CEM* 细胞(处于生长期)置于试管 1 中。

将 50 μ *l* *PBS* 和 40 μ *l* 锥虫蓝置于试管 2 中。

混合试管 1 中的细胞, 然后取 10 μ *l* 细胞置于试管 2 中。

充分混合试管 2, 然后取 10 μ *l* 染色的细胞置于血细胞计数器上。

用放大 10 倍的显微镜计数血细胞计数器中央方块区内的细胞数目。

原种 *CEM* 细胞的浓度(细胞/*ml*)如下:

计数的细胞 $\times 1 \times 10^5 =$ 以[细胞/*ml*]表示的 *CEM* 细胞的浓度。

c. 将 200 μ *l* 培养基 A 加到:

平板 2—6 的 A1 中。

此为空白对照。

平板 1 的 A4—H4 中。

这些也是空白对照。

d. 将 5 μ *l* 培养基 A 加到平板 2—6 A—D 行的所有孔中, A1 除外(每板最高之半)。

e. 将 50 μ *l* 培养基 A 加到平板 1 的 A1—D3 孔中(板最高之半)。

f. 将 50 μ *l* 培养基 A[1% *DMSO*]加到平板 1 的 1—3 列的所有

孔中。

g. 将 $100\mu\text{l}$ (1×10^4) 细胞/ ml 加到平板 1 的 1—3 列的所有孔中和其它板的所有孔中(作为空白对照的 A1 除外)。

h. 当进行药物的稀释时将平板放入培养器中。

2. 制备对照药物和实验药物

(a) 在具有 100% *DMSO* 的平板中制备(35*B*, A—D) 1:3 系列稀释液。

(1) 将 $60\mu\text{l}$ *DMSO* 置于 2—12 列, A—E 行的所有孔中。

(2) 将 $70\mu\text{l}$ 在 100% *DMSO* 下(10*mM*)的 35*B* 置于 A1 孔中。

(3) 将 $70\mu\text{l}$ 在 100% *DMSO* 下(10*mM*)的 A 置于 B1 孔中。

(4) 将 $70\mu\text{l}$ 在 100% *DMSO* 下(10*mM*)的 B 置于 C1 孔中。

(5) 将 $70\mu\text{l}$ 在 100% *DMSO* 下(10*mM*)的 C 置于 D1 孔中。

(6) 将 $70\mu\text{l}$ 在 100% *DMSO* 下(10*mM*)的 D 置于 E1 孔中。

(7) 以 1:3 系列稀释(35*B*, A—D)直至第 12 列, 即, 从第 1 列移取 $30\mu\text{l}$ 至第 2 列, 再从第 2 列移取 $30\mu\text{l}$ 至第 3 列, 依此类推, 直至第 12 列。每次稀释前更换管尖。

(b) 用培养基 A 制备 1:10 稀释平板:

(1) 在另一平板的 A—E 行, 使首次 1:10 稀释的行对应于每种化合物的 100% *DMSO* 行。

35*B* 置于首次 1:10 稀释的 A 行。

A 置于首次 1:10 稀释的 B 行。

B 置于首次 1:10 稀释的 C 行。

C 置于首次 1:10 稀释的 D 行。

D 置于首次 1:10 稀释的 E 行。

(2) 将 $180\mu\text{l}$ 培养基 A 置于对应于 100% DMSO 行的 A—E 行的所有孔中。每行需要 2.5ml 。

(3) 从 100% DMSO 行的每行所有孔中取 $20\mu\text{l}$ 移至相应的 1:10 行。

C. 用培养基 A 制备 1:100 稀释平板:

(1) 为每 3 种待测化合物制一个平板。

(2) 将 $225\mu\text{l}$ 培养基 A 置于 A, B, D, E, G 和 H 行的所有孔中, 使 C 和 F 行空置。每板使用 20ml 培养基 A。

(3) 从 1:10 稀释的行 1 中将 $25\mu\text{l}$ 每种化合物移置 1:100 稀释平板上的相应两行中, 每次移取前更换管尖。

列号	药物浓度	药物浓度 [μl]
1	25000	25.00000
2	8333	8.33333
3	2778	2.77778
4	926	0.92593
5	309	0.30864
6	103	0.10288
7	34	0.03429
8	11	0.01143
9	3.81	0.00381
10	1.27	0.00127
11	0.42	0.00042
12	0.14	0.00014

3. 病毒 SN 123 加置平板

- a. 于 37℃ 水浴中融化 *Sn* 123 大约 10 分钟。
- b. 加 1ml *Sn* 123 至 15ml 培养基 A 1:16 稀释 *Sn* 123。
- c. 加 50 μ l *Sn* 123[1:16]至平板 2—6 的 E1—H12 孔和平板 1 的 E1—H3 孔。

4. 药物加至平板

a. 从 1:100 稀释平板的行取 50 μ l 对照药物和试验药物加至最终平板的适当行(每次转移前更换管尖)。1:100 平板的一行将在最终平板中成为 4 行。使 A1 空置。

b. 于 37℃ 5%CO₂ 温育所有的平板 7 天。

c. 在第 7 天进行 *Xtt* 方案如下:

d. 制备 *Xtt*/PMS 溶液:

(4 板=20ml)

(6 板=30ml)

(1) 2mM PMS 配方:

15.3mg PMS+0.5ml PBS=[100mM]的 PMS

100 μ l[100mM]PMS+4.9ml PBS=[2mM]的 PMS

(2) 从高处在微波中加热 500ml H₂O 5 分钟。

(3) 将 20 或 30ml 酚红 RPMI 置于 50ml 离心管中。

(4) 将 RPMI 置于装有热水的烧杯中。

(5) 加 20 或 30mg XTT 至温热的 RPMI 中。

XTT 的终浓度=[1mg/ml]。

(6) 等待 XTT 溶解, 然后每 10ml XTT 溶液中加 200 μ l(2mM) PMS。

e. *Xtt*/PMS 加至平板:

(1) 加 50 μ l *XTT/PMS* 溶液至所有平板的所有孔。

(2) 盖上平板并于 37 $^{\circ}$ C 5% CO_2 温育 4 小时。

(3) 从培养器中取出平板并用塑料板封盖替代盖。

(4) 混合板的内容物。

(5) 在 450nm 测试波长和 650nm 参考波长下读板。

III. 荧光 *HIV*-蛋白酶抑制剂测定以筛选 *HIV* 蛋白酶抑制作用(表 1 中记录的结果标示为"*Pandex*(ng/ml)")

本文中所用的缩写定义如下:

BSA—牛血清白蛋白

BOC—叔丁氧羰基

BrZ—2-溴苄氧羰基

2-*ClZ*—2-氯苄氧羰基

DCC—二环己基碳化二亚胺

DIEA—二异丙基乙胺

DTT—二硫苏糖醇

EDTA—亚乙基二胺四乙酸

FITC—荧光素异硫氨基甲酰

HEPES—4-(2-羟乙基)-1-哌嗪-乙磺酸

MES—4-吗啉乙磺酸

PAM—苯乙亚氨基甲基

TAPS—3-[三(羟甲基)甲基]氨基-1-磺酸

TRIS—三(羟甲基)氨基甲烷

TOS—对甲苯磺酰基(甲苯磺酰基)

A. 蛋白酶和 *Gag* 级分的制备

1. *E. coli* K12 L507/pHP10D 的培养

从北方地区研究实验室(Peoria, Illinois 61604)以登记号 NR-RL B-18560(1989 年 11 月 14 日保藏)得到 *E. coli* K12 L507/pHP10D 的冻干物。将冻干物倒入含有 10ml LB 培养基的试管中(每升 10g Bacto-胰胨, 5g Bacto-酵母萃取物和 10g 含水氯化钠; 将 pH 调至 7.5 并于 32°C 培养过夜)。

将一小部分过夜培养物置于含有 12.5µg/ml 四环素的 LB 琼脂(含有 15g/l Bacto-琼脂的 LB 培养基)平板上以得到 *E. coli* K12 L507/pHP10D 的单菌落分离物。将得到的单菌落接种至 10ml 含有 12.5µg/ml 四环素的 LB 培养基中并于 32°C 强烈震荡培养过夜。将 10ml 过夜培养物接种至含有 12.5µg/ml 四环素的 LB 培养基中并于 32°C 震荡培养直到培养物达到对数中期。

2. *E. coli* K12 L507/pHGAG 的培养

从 NRRL 以登记号 B-18561(1989 年 11 月 14 日保藏)得到 *E. coli* K12 L507/pHGAG 的冻干物。分离 *E. coli* K12 L507/pHGAG 的纯化菌落, 并基本上按照以上步骤 A 对 *E. coli* K12 L507/pHP10D 的教导用作生长至对数中期的培养物的接种物。

3. 蛋白酶级分的制备

在含有 12.5µg/ml 四环素的 LB 培养基中于 32°C 使 *E. coli* K12 L507/pHD 10D 的培养物生长至对数中期。使培养温度快速升至 40°C 以诱导基因表达, 使细胞在此温度下生长 2.5 小时, 然后于冰上快速冷却。将细胞离心并将细胞团粒重新悬浮于 20ml 含有 1mmol EDTA, 1mmol DTT, 1mmol PMSF 和 10% 甘油的 50mmol MES 缓冲液(pH 6.0) ("缓冲液 A") 中。使用 Fischer Model 300

Dismembrator 和微探针经声处理溶解细胞。在 $27,000\times g$ 下离心后, 用缓冲液 A 将上清液稀释至 60ml 的总体积并装填于 $2.0\times 19\text{cm}$ QAE—琼脂糖柱上(1ml/分钟, 4°C)。该柱已在缓冲液 A 中平衡。无梯度洗柱 180 分钟, 然后用缓冲液 A 中的 0—0.1M 含水氯化钠梯度洗脱剂洗脱 120 分钟。使用如在 *Margolin et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 167, 554—560 (1990) 中所述的合成肽 *Ser—Gln—Asn—Tyr—Pro—Ile—Val* 以 HPLC 测定酶促活性; 测定 *pI* 肽(*Ser—Gln—Asn—Tyr*)的产生。

将活性部分合并, 于硫酸铵中调至 *pH* 1.2M, 并加到已在含有 1.2M 硫酸铵的缓冲液 A 中平衡的 $2.0\times 18\text{cm}$ 己基琼脂糖柱上。于 4°C 以 1ml/分钟的流速加样, 用平衡缓冲液洗 240 分钟(1ml/分钟), 然后使用在缓冲液 A 中的 1.2—0M 硫酸铵的逆线性梯度以相同的流速洗脱 120 分钟。然后在缓冲液 A 中无梯度洗柱 120 分钟。

将活性部分合并, 使用带有 YM—10 膜的 *Amicon* 搅拌池浓度至 10ml, 然后加到已在缓冲液 A 中平衡的 *Mono S* 阳离子交换柱($1.0\times 10\text{cm}$)上。于 25°C 以 1ml/分钟的流速加样。无梯度冲洗 30 分钟后, 使用在缓冲液 A 中 0—0.45M 含水氯化钠的线性梯度洗脱蛋白酶 40 分钟。在含有 0.45M 含水氯化钠的缓冲液 A 中无梯度洗柱 30 分钟。

将活性部分合并, 使用 *Amicon* 搅拌池和 YM—10 膜浓缩至 200 μl , 然后将蛋白酶加到在含有 0.1M 含水氯化钠的缓冲液 A 中平衡的 *Superose 6* 尺寸排阻柱上。在此缓冲液中以 0.5ml/分钟的流速无梯度洗柱, 此后, 以单一峰洗脱出 HIV 蛋白酶。

QAE-琼脂糖和己基琼脂糖购自 *Sigma* 化学公司。*Superose 6* 和 *Mono S* 购自 *Pharmacia*。缓冲液和试剂得自 *Sigma*。

4. Gag 级分的制备

以类似的方法,使 *E. coli* K12 507/*pHGAG* 培养物于 32℃ 生长至对数中期,然后变成 40℃ 生长大约 4—5 小时。将培养物在冰上冷却并离心,然后将沉淀物重新悬浮于 8ml 含有 5mg/ml 溶菌酶的溶解缓冲液中。溶解缓冲液由 50mM *Tris-HCl* (pH7.8), 5mM *EDTA*, 1mM *DTT*, 100mM *NaCl*, 1μg/ml *E64* 和 2μg/ml 抑肽酶组成。将培养物于 4℃ 培养大约 30—60 分钟,然后在 *Branson*[®] 细胞破碎器中以 60% 的功率短暂地进行声处理,三次 20 秒破裂,每次破裂之间进行冷却。然后在 15,000×g 下离心培养物。含有未处理的 gag 蛋白质的上清液通过在 *Sephadex G-50* 柱上的尺寸排阻色谱被部分地纯化并于 -20℃ 贮存在 50% 甘油和溶解缓冲液中。

B. 底物的制备:

N^{α} -生物素-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(N^{ϵ} -FITC)-OH

($a=\alpha$, $e=\epsilon$)

1. 氨基末端生物素化肽的制备

使用标准的双偶联方案,在 *Advanced Chemtech Model 200* 肽合成仪上以 1.5mmol 的规模合成被保护的肽-树脂 N^{α} -Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr(*BrZ*)-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(2-*ClZ*)-OCH₂-PAM-树脂。用 50% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液除去氨基末端的 *t*-Boc 基团并用 5% 二异丙基乙胺(*DIEA*)的二氯甲烷溶液中和所得树脂。然后,将 1.1g(4.5mmol)生物素的 20ml 二

甲亚砷溶液加到肽树脂中,接着加入 4.5mmol 二环己基碳化二亚胺(DCC)的 9ml 二氯甲烷溶液。用 11ml 二氯甲烷将所得反应混合物稀释至 40ml 总体积,然后使之反应大约 5 小时。浓缩反应溶液,树脂相继用二甲亚砷,二甲基甲酰胺和二氯甲烷洗涤,然后用 5% DIEA 的二氯甲烷溶液中和。重复此反应两次,每次反应使反应时间延长至 12 小时。树脂的茚三酮分析表明生物素与甘氨酸氨基完全反应。最终的肽树脂用二甲基甲酰胺和二氯甲烷充分洗涤并干燥,得到 4.3g(98%)产物。

2. 去保护

将肽去保护并用 50ml 氢氟酸/间甲酚溶液, 0℃, 1 小时从树脂上切掉肽。以真空蒸馏除去氢氟酸后,用 100ml 二乙醚从反应混合物中萃取间甲酚。然后将肽溶于 50%乙酸水溶液中,冷冻并冻干,得到 2.14g。

3. 纯化

将氨基末端被生物素化的粗肽溶于 200ml 含有 0.1%三氟乙酸的 5%乙腈水溶液中,然后通过 0.22 微米滤器过滤。将所得溶液加到已用相同缓冲液平衡的 2.2×25cm 十八烷基硅胶(Vydac C-18)反相柱上。用 855 分钟 7.5×2.5%乙腈的线性梯度,以 2ml/分钟洗脱肽,收集各级分。使用分析性 HPLC 分析这些级分,用相同的缓冲液条件在 4.6×250mm Vydac C-18 柱上进行 HPLC。将含有所需物质的级分合并,冷冻并冻干,得到 1.206g(62%产率)。

所分离的生物素化肽的氨基酸分析给出与理论值相符的下列比值: Asn 1.1; Ser 0.96; Gln 1.1; Pro 1.1; Gly 2.1; Val 0.80; Ile 0.78; Tyr 1.1; Lys 1.1。快原子轰击质谱给出与理论值相符的

1288 的分子离子质量峰。

4. 标记

然后用荧光标志物在 C 末端标记纯化的生物素化肽以用于 *Pandex* 测定。首先, 将生物素化肽 (1.206g, 0.936mmol) 溶于 100ml 0.1M 硼酸钠 (pH9.5) 中。然后, 将 3g (7.7mmol) 荧光素异硫氰酸酯的 15ml 二甲亚砜溶液以 10 等份, 经 2 小时加到反应混合物中。加毕, 使所得混合物反应 1 小时。用 5N 盐酸将溶液调至 pH3, 导致沉淀的生成, 离心除去沉淀。

用 5N 氢氧化钠将肽溶液调至 pH7.8, 然后加入 0.1M 乙酸铵 (pH7.5) 稀释至 200ml。然后将所得溶液通过 0.22 微米滤器过滤并加到已用 5% 乙腈的 0.1M 乙酸铵 (pH7.5) 溶液平衡的 2.2 × 25cm Vydac C-18 柱上。用 855 分钟 5—25% 乙腈的线性梯度, 以 2ml/分钟从柱中洗脱肽, 收集各级分。使用分析性 HPLC 分析级分。然后将含有所需产物的级分合并, 冷冻并冻干, 得到 190.2mg (12%)。

纯化肽的氨基酸分析给出与理论值相符的下列值: Asn 1.1; Ser 1.0; Gln 1.1; Pro 1.1; Gly 2.1; Val 0.80; Ile 0.80; Tyr 1.1; Lys 1.0。快原子轰击质谱给出与理论值相符的 1678 的分子离子质量峰。

5. 荧光 HIV-1 蛋白酶抑制剂测定

在荧光 HIV-1 蛋白酶抑制剂测定中使用下列缓冲液和溶液:

MES-ALB 缓冲液:

0.05M 4-吗啉乙烷

硫酸, pH5.5

0.02M NaCl

0.002M EDTA

0.001M DTT

1.0mg/ml BSA

TBSA 缓冲液:

0.02M TRIS

0.15M NaCl

1.0mg/ml BSA

抗生物素蛋白包被的珠粒溶液:

0.1% Fluoricon 抗生物素蛋白测定颗粒(与固体聚苯乙烯珠粒结合的抗生物素蛋白,直径为 0.6—0.8 微米)
的 TBSA 缓冲液溶液

酶溶液:

27IU/ml 纯化 HIV-1 蛋白酶的 MES-ALB 缓冲液
溶液(1IU 等于在 37°C,每分钟水解 1 微摩尔底物
所需的酶量)

向圆底 96 孔平板的每个孔中加入 20 μ l 酶溶液,然后加入 10 μ l 待评估的化合物的 20%二甲亚砜水溶液。如上所述得到纯化的 HIV-1 蛋白酶。将所得溶液在室温下培养 1 小时,然后将 20 μ l 含有以上制得的底物的 MES-ALB 缓冲液溶液(1.5 μ l/ml)加到每孔中。将溶液在室温下培养 16 小时,然后用 150 μ l MES-ALB 缓冲液稀释每孔。

向第二个圆底 96 孔 Pandex 板的每个孔中加入 25 μ l 抗生物素蛋白包被的珠粒溶液。然后,向每孔中加入 25 μ l 以上制得的稀培养

溶液。将溶液彻底混合并将板置于 *Pandex*[®] 机器上, 洗涤, 抽空并读数。通过在 485nm 处激发进行样品检测, 在 535nm 处读取所得表面荧光。

在荧光测定中得到的本发明化合物的 IC_{50} 结果列示于下表 1, 2, 和 3 中。所有数值都被规一化, 阳性对照为 [1S-(1R', 4R', 5S')] - N-(1-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-氧代-3-氮杂-4-苯甲基-5-羟基-6-(2-(1-叔丁氨基-1-氧代甲基)苯基)己基)-2-喹啉基甲酰胺。

本发明所包括的典型化合物的活性数据在下表 1, 2 和 3 中及在前面的实施例中给出。括号中的结果为在相同测定中公开的欧洲专利申请 0 526 009 A1 的实施例 1=35B 的结果。

表 1

括号中的结果为在相同的测定下公开的欧洲专利申请
0 5 2 6 0 0 9 A 1 实施例 1=3 5 B 的结果

买施例	全细胞 IC ₅₀ nM	全细胞 IC ₉₀ nM	SRI CEM n g/mL	SRI MT2 ng/mL	Pandex ng /mL
12	15 (69)		16.5	24.3	9.4 ^a 11.4 ^D
28	*35.7* (41.17)	*91.9* (76.45)			
3	96.1 (70.0)	286.3 (237.3)	15.2	21.3	11.6 ^d
22	399.9 (74.8)	798 (257.8)	136	53	70 ^c
21	414.28 (41.17)	886.16 (76.45)	443	427	7.9 ^e
20	186.11 (43.96)	671.15 (92.17)	153	144	85 ^f
37					33 ^g

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 9.4 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 0.7 ng/ml; f) 35B 1.3 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; ** 以甲磺酸盐形式测试

买施例	全细胞 IC ₅₀ ^{nM}	全细胞 IC ₉₀ ^{nM}	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
25			211	16 9	2.0 ^b 14.3 ^d
26	56 (70)	165.7 (237.3)	49.7	49.0	2.0 ^e

b) 35B 0.63 ng/ml; d) 35B 9.3 ng/ml; 3) 35B 0.65 ng/ml

买施例	全细胞 IC ₅₀ ^{nM}	全细胞 IC ₉₀ ^{nM}	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
29	1587.6	4455.7			2.0 ^a
23	2.39 (9.93)	19.0 (53.5)	8.62	6.27	0.2 ^b 0.16 ^d
31	430.05	884.09			3.5 ^c
32	539.47	2307.2			1.5 ^c
38					35 ^e
39					8 ^f
90					27 ^g
30	366.63	735.75			5.0 ^a

a) 35B 1.2 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 2.9 ng/ml;
d) 35B 0.63 ng/ml; e) 35B 2.3 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.24 ng/ml

实施例	全细胞 ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	全细胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
12	47.77 (??) 91.80* (76.45) 73.15 (78.01)	15 (69) 35.71* (41.17) 22.28 (31.33)	16.5 11.8	24.3 10.0	9.4 ^a 11.4 ^b
3	286.3 (165.7)	96.1 (70)	15.2 11.3	21.3 21.5	11.6 ^d
11		114 (9)	420 338	649 387	13.7 ^b

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) 括号中的结果为
在相同测定下3.5 B的结果
k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml.

* 以甲磺酸盐形式测试

实施例	全细胞 ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	全细胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
1			1000 1380	1310 1500	462 ^d
18		738.75 (70.67)	256 231	254 232	9.6 ^e
7		323 (19)	617 1330	2330 970	18.5 ^c 221 ^d
14			2550 1240	1610 1290	48.7 ^d

- a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35 B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;
g) 35B 1.2 ng/ml ; h) 35B 0.65 ng/ml; i) 括号中的结果为
在相同测定下 3 5 B 的结果
k) 35B 1.4 ng /ml;
l) 35B 2.1 ng/ml
* 以甲磺酸盐形式测试

实验例	全细胞 ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	全细胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
5			4970 4430	7800 5030	1000 ^c
17			2900 2500	8990 5390	346 ^b
9					52.7 ^d
8					5.80 ^a

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;

d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;

g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) 括号中的结果是
在相同测定下 3 5 B 的结果

k) 35B 1.4 ng/ml;

1) 35B 2.1 ng/ml

* 以甲磺酸盐形式测试

实施例	全细胞 ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	全细胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
16					125 ^c
15			1430 1590	1680 1470	181 ^d
36			2430 1730	1870 2300	93 ^e
82					158 ^f

a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;

d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng/ml;

g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) 括号中的结果

为在相同测定下 3 5 B 的结果

k) 35B 1.4 ng/ml;

l) 35B 2.1 ng/ml

* 以甲磺酸盐形式测试

施施例	全细胞 ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	全细胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI m12 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
80	27.94	8.99			0.3% 于 20 ^k 4 ^l
78	66.48 (73.81)	8.64 (19.96)	2040 34.1 45.8	1640 80.0 80.0	1993 ^g
2			1380 1580	1580 1630	520 ^d

- a) 35B 3.1 ng/ml; b) 35B 2.7 ng/ml; c) 35B 0.38 ng/ml;
d) 35B 0.48 ng/ml; e) 35B 1.5 ng/ml; f) 35B 1.5 ng /ml;
g) 35B 1.2 ng/ml; h) 35B 0.65 ng/ml; i) 括号中的结果为
在相同测定下3 5 B的结果 k) 35B 1.4 ng/ml;
l) 35B 2.1 ng/ml

* 以甲磺酸盐形式测试

买施例	全细胞 ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	全细胞 ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
19	16.10 (52.77)	41.96 (101.17)			0.42 ^a
33	39.54 (22.02)	200.15 (80.07)			2 ^b
34	149.05 (22.80)	564.04 (80.07)			5.4 ^b
35			501 156	519 368	73 ^c

a) 35B 1.5 ng/ml; b) 35B 1.2 ng/ml; c) 35B 2.3 ng/ml;

d) 35B 1.9 ng/ml; e) 括号中的结果为在相同测定下 3 5 B 的结果

*. 以甲磺酸盐形式测试

表 2

实施例 74 I

$IC_{50} = 0.3 \text{ nM}$ (Pandex)

$IC_{50} = 4.06 \text{ nM}$ (全细胞)

$IC_{90} = 9.74 \text{ nM}$ (全细胞)

实施例 75

$IC_{50} = 14.5 \text{ nM}$ (全细胞)

$IC_{90} = 56.1 \text{ nM}$ (全细胞)

表 3

抑制活性

实施例号	荧光测定 IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
对照	1.0
1	962
2	1083
3	24.2
4	1425*
5	2631
6	513*
7	255*
8	16.4
9	17
10	N.T.
11	5.1
12	8.3*
13	346
14	101
15	377
16	329
17	269*
18	67.2*
19	0.32
20	6.5
21	9.4
22	0.73
23	0.25
24	5.8
25	3.2
26	3.1
27	N.T.

28	N.T.
29	1.7
30	4.2
31	1.2
32	0.52
33	1.7
34	4.5
35	31.7
36	62
37	27.5
38	15.2
39	5.3
40	0.010
41	0.006
43	0.106
44	0.540
45	0.07
46	0.133
47	0.063
48	0.091
49	0.177
50	0.086
51	0.12
52	0.50
53	0.281
54	0.055
55	0.077
56	0.112
57	0.094
58	0.8
59	0.18
60	0.350
61	0.4
62	1.6
63	0.198
64	0.250

65	0.113
66	0.39
67	0.274
68	0.54310
69	30
70	IC ₃₅ (15)**0.105
71	0.18
72	0.63
73	1.94

N.T. 未测

* 计算平均值

** 抑制剂的浓度未增加到 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上

本发明所包括的化合物的典型结构示于下面表 4 中。

表 4

